

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

Estudio del pepsinógeno en la gastrectomía parcial

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Vicente Fernández-Nespral Bertrand

Madrid, 2015

Vicente FERNANDEZ-NESPRAL BERTRAND

ESTUDIO DEL PERSINOGENO EN LA GASTRECTOMIA PARCIAL

DIRECTOR: Prof. Dr. D. Jesus ALVAREZ FERNANDEZ-REPRESA
Catedrático de Patología y Clínica Quirúrgicas

Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid

Madrid de 1989

T I T U L O

"PEPSINOGENO EN LA GASTRECTOMIA PARCIAL"

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer especialmente al Prof. Dr. Jesus Alvarez Fdez-Represa por el interés, mostrado en la realización de este trabajo, en el cual participó desde el principio. Su ayuda desde todos los puntos de vista ha sido la clave de que este trabajo se terminara, alegrándose con los progresos que se fueron haciendo día a día, corrigiendo este trabajo innumerables veces con su "temible" lapiz. Desde el punto de vista profesional ha sido la dedicación continua y el cariño especial que ha puesto en mi aprendizaje quirúrgico hasta los más mínimos detalles, llenando mi trabajo de satisfacciones. Con su ejemplo he aprendido a no guardarme ninguna información que pudiera perjudicar al paciente, y a enseñar lo que se, como lo he vivido en éstos años en los cuales su influencia ha sido decisiva.

Al Dr Javier Martinez Sarmiento por la ayuda recibida en la realización de este trabajo, y desde el mismo nacimiento del mismo. Gracias a un amigo.

Al Dr Gonzalo Civantos Lopez-Villalta por su ayuda y sus ánimos no sólo en la realización de este trabajo sino en la vida profesional en la cual me ha sabido enseñar y soportar con paciencia. Su trato tan agradable hacen de el un compañero inigualable.

Al Dr Daniel Vaca Vaticon por sus consejos sobre la tesis doctoral que de alguna forma abrieron mis ojos a tiempo.

A La Dr^a M^a Borque Ibarra por su ayuda desinteresada solucionando día a día los problemas que fueron surgiendo sin yo pedirselo como si el trabajo fuese para ella este tipo de ayuda solo se recibe de personas de alta calidad humana y que aprovecho esta oportunidad que me dan estas letras para para agradecersele.

A la sta Amelia Mayo Velayo por su rigor a la hora de recogida de las muestras con su ayuda siempre sonriente y dispuesta a realizar lo que hiciera falta.

Al Dr. Taxonera por la recogida de parte de las biopsias.

Al Prof Diaz-Rubio por poner a nuestra disposición todos los medios a su alcance.

A nuestra residente la Drª Ortiz Oshiro que gracias a su forma de ser nos conforta a todos.

A Todos los asistentes voluntarios de nuestro servicio; ya que gracias a su ayuda desinteresada y gratuita he podido dedicar tiempo para realizar este trabajo. Entre ellos quiero mencionar al Dr. Redondo ejemplo de mansedumbre y tesón, a la Drª Gea, y Dr. Jesus Moreno estimulo de todos para la tesis, y a otros que ya trabajan en otros lugares pero que fueron pilares del trabajo diario como el Dr. Belbis, Dª Polledo, Dª Diaz, Dª Vercher, Dr. Moreno De la Santa.

A la Profª. Drª Pilar Zuloaga la cual me llevó de la mano al centro de calculo de la Universidad Complutense de Madrid y realizó por mi todo el ensayo estadístico de este trabajo.

A la Sta Prisca que jamás puso una pega para que yo recogiera las muestras.

A la sta Veli que estuvo en el inicio de este trabajo.

A la Sta Blanca, Susana, Isabel, Maria del Carmen, Lourdes Camara Alarcia, por su ayuda en las extracciones que resultaban siempre inoportunas cuando habia que realizarlas, sin embargo siempre estuvieron dispuestas a trabajar de una manera altruista.

A la Sta Cecilia por soportar con paciencia mis muchos defectos.

Al Dr Juan Carlos Gomez y la Dr^a. Nieves Sanz por sus visitas en fechas muy señaladas.

Al Dr Don Jose Manuel Martinez De la Puente : Por la multitud de veces que bajó a consulta para que el trabajo se hiciera más deprisa, con una humildad y una generosidad de entrega a los demás digna de el.

A la Prof^a. E Vincent Hamelin por su ejemplo continuo, que alienta a los demás a encaminarse al interesante mundo de la investigación.

Al Dr. B. Moreno por su aportación con artículos en castellano lo cual hizo más llevadero el estudio.

Al Dr. Ortega por escucharme con paciencia en los momentos de desaliento.

Al Dr. Garbizu por ese ofrecimiento generoso para ayudar en cualquier momento.

Al Dr. Manuel Calatrava aunque recién llegado a nuestro servicio nunca han faltado palabras de aliento y buenos consejos.

Al Dr. Perez por las ocasiones que me acompañó a endoscopia para la recogida de datos

A Los médicos de otros servicios que durante la rotación de mi residencia han contribuido a mi formación. Entre ellos quiero citar especialmente al Dr. Jose Alia Benitez a la Drª Mª Jesus Perez Contin a la Drª Arnol que con sus ejemplos de responsabilidad en el trabajo, tesón, hacen de ellos unos médicos ejemplares.

A los tres bibliotecarios Don Manuel Espantaleon Agreda, Don Carlos Bobo Sangil y Don Benito Sanchez Quintana, que después de recorrer multitud de hospitales para la búsqueda de la bibliografía comprobé con agrado que el mejor funcionamiento sin apenas medios técnicos es el nuestro. Sean estas líneas un instante para ellos y un reconocimiento de su magnífica labor.

A la Drª Valle Naranjo Naranjo por los estudios de las biopsias gástricas.

Al Dr. Jose Antonio Lopez García-Asenjo por su ayuda desinteresada.

A D.Javier Mendoza Ortega por el asesoramiento a la hora de procurarme el ordenador y los programas necesarios sin los cuales no hubiese agilizado el trabajo.

Al D. Alfonso García Girón por su ayuda a la hora de la realización de las tablas y gráficos.

A DIRCOSA por el ofrecimiento al enviar los sueros a EEUU para su comprobación colaborando así a la investigación.

A Luis Lopez Lazaro que me ayudó a impulsar este trabajo con sus correctísimas traducciones del inglés y sus inestimables consejos.

Quiero aprovechar también la ocasión para agradecer a la madre de mi mujer, Ana María por su ayuda en estos años portandose como una segunda madre.

A Marta por la paciencia que demostró en estos tres años de trabajo exhaustivo soportando con resignación el robo de nuestro joven tiempo.

A mi hija que es lo mas maravilloso del mundo, y a lo que viene de camino.

A mis hermanos Juanchi, Dioni, Graciella, Carlos, y María a quienes quiero con locura.

A mis padres a quien todo les debo. Mi padre ha sido un ejemplo de rectitud, honradez, y trabajo durante toda su vida y que siento no halla visto el fin a este trabajo que tan de cerca seguía. A mi madre que con su optimismo ha sabido enseñarme el lado bueno de la vida y dar a las cosas la importancia que tienen. A los dos gracias por los esfuerzos que ahora comprendo tuvisteis que hacer sin descanso no escatimando en entusiasmo e ilusión.

INDICE

INDICE

1. INTRODUCCION	
1.1. BIOLOGIA CELULAR DE LA MUCOSA GASTRICA ...16	
1.1.1. ESTRUCTURA GENERAL DE LA MUCOSA GLANDULAR GASTRICA	17
1.1.1.1. CELULAS MUCOSAS SUPERFICIALES	19
1.1.1.2. CELULAS PARIETALES U OXINTICAS	20
1.1.1.3. CELULAS MUCOSAS DEL CUELLO	21
1.1.1.4. CELULAS PRINCIPALES O ZIMOGENAS	22
1.1.1.5. CELULAS ENDOCRINAS	23
1.1.1.6. OTROS ELEMENTOS ESTRUCTURALES	26
1.1.1.6.1. LAMINA PROPIA	27
1.1.1.6.2. MUSCULARIS MUCOSAE	28
1.2. BIOLOGIA DE LA CELULA PEPTICA	29
1.3. HISTORIA DEL PEPSINOGENO	35
1.4. QUIMICA DEL PEPSINOGENO	38
1.5. CLASIFICACION DE LOS PEPSINOGENOS	
1.5.1. POR LA MOVILIDAD ELECTROFORETICA.....	43
1.5.2. POR LAS CARACTERISTICAS INMUNOLOGICAS.....	44
1.5.3. POR SU LOCALIZACION ANATOMICA CELULAR.....	47
1.5.4. POR SU DISTRIBUCION EXTRAMUCOSA	49
1.5.5. POR SUS FENOTIPOS	51

1.6. CONTROL CELULAR DE LA SECRECION DE PEPSINOGENO	
1.6.1. MODELOS CELULARES	54
1.6.2. SECRETAGOGOS	56
A). NEUROTRANSMISORES	56
B). HORMONAS PEPTIDICAS	57
C). NUCLEOTIDOS CICLICOS	59
D). OTROS AGENTES	60
1.6.3. RELACION ESTIMULO SECRECION	61
1.6.3.1. AMPc	62
1.6.3.2. CALCIO	65
1.6.4. MECANISMO SECRETORIO	69
1.7. FISIOLOGIA	73
1.7.1. SECRECION DE PEPSINOGENO EN ANIMALES INTACTOS Y EN EL HOMBRE	76
1.7.2. INHIBIDORES ESPECIFICOS DE RECEPTORES	77
A). ATROPINA	77
B). ANTAGONISTAS H2	77
C). SOMATOSTATINA	79
D). PROSTAGLANDINA E2	79
1.7.3. POTENCIA DE OTROS INHIBIDORES	80
1.8. COMPORTAMIENTO DEL PEPSINOGENO EN DIVERSAS PATOLOGIAS	81
A) PEPSINOGENO EN LA ULCERA PEPTICA	81
B) PEPSINOGENO EN LA GASTRITIS ATROFICA Y ANEMIA PERNICIOSA	86
C) PEPSINOGENO EN LA INSUFICIENCIA RENAL	88
D) PEPSINOGENO Y METAPLASIA INTESTINAL	88
E) PEPSINOGENO HERENCIA Y ULCERA DUODENAL	90
F) PEPSINOGENO Y S. DE ZOLLINGER-ELLISON	92
G) PEPSINOGENO Y ULCERA RECURRENTE POSTOPERATORIA	92
H) PEPSINOGENO EN RELACION CON LA SECRECION GASTRICA	94
I) PEPSINOGENO EN RELACION CON LA GASTRINA SERICA	96
J) PEPSINOGENO EN RELACION CON LA GASTRITIS EN LOS NO OPERADOS	98

K) PEPSINOGENO EN LA GASTRECTOMIA PARCIAL .98	
1.9. CONSIDERACIONES CLINICAS	101
1.10. PEPSINOGENOS DEL SUERO	105
1.10.1. PEPSINOGENO GRUPO I	106
1.10.2. PEPSINOGENO GRUPO II	108
1.11. CLASIFICACION DE LAS GASTRITIS	112
1.11.1. GASTRITIS CRONICA	118
1.11.2. CLASIFICACION	122
1.11.2.1. ANATOMIA PATOLOGICA DE LA GASTRITIS FUNDICA	122
1.11.2.2. ANATOMIA PATOLOGICA DE LA GASTRITIS ANTRAL	130
1.11.2.3. FORMA ESPECIAL	131
2. HIPOTESIS DE TRABAJO.....	136
3. MATERIAL Y METODOS	
3.1. MATERIAL	139
3.1.1. SUJETOS	139
3.1.2. TOMA DE BIOPSIAS	141
3.1.3. RECOGIDA DE SANGRE	143
3.2. METODOS	144
3.2.1. TINCION CON HEMATOXILINA-EOSINA	144
3.2.2. DETERMINACION PEPSINOGENO GRUPO I Y GRUPO II SERICO POR RADIOINMUNOANALISIS	145
3.2.2.1. PRINCIPIOS DEL ANALISIS	145
3.2.2.2. REACTIVOS UTILIZADOS	146
A). PEPSINOGENO GRUPO I MARCADO CON I 125	147
B). PEPSINOGENO GRUPO I STANDARD	147
C). SUERO ANTIPEPSINOGENO I REACTIVO LIOFILIZADO	148
D). BUFFER DILUYENTE: REACTIVO EN SOLUCION	148
E). REACTIVO PRECIPITANTE	148

F). SUERO CONTROL: REACTIVO	
LIOFILIZADO	149
3.2.2.3. SUEROS DE CONTROL	149
3.2.2.4. PROCEDIMIENTO PARA HACER EL	
ANALISIS	150
3.2.2.4.1. PREPARACION DE LOS	
STANDARS	150
3.2.2.4.2. PREPARACION DEL ENSAYO	153
3.2.2.4.3. ANALISIS	154
3.2.2.5. CALCULO DE RESULTADOS	154
3.2.2.6. VALORES ESPERADOS.....	156
3.2.2.7. CARACTERISTICAS ESPECIFICAS	
DE RENDIMIENTO	157
1). ESPECIFICIDAD	157
2). SENSIBILIDAD	157
3). PRECISION	157
4). EXACTITUD	158
3.2.2.8. ESQUEMA DEL ANALISIS.....	158
3.2.3. TIPOS DE INTERVENCION	160
3.2.4. DETERMINACION DE UREA SERICA.....	160
3.2.5. ANALISIS ESTADISTICO	161
A). ANALISIS DISCRIMINANTE LINEAL DE	
FISHER	161
1. SENSIBILIDAD	164
2. ESPECIFICIDAD	164
3. VALOR PREDICTIVO POSITIVO	165
B). REGRESION LOGISTICA	165
4. RESULTADOS	
4.1. PEPSINOGENO GRUPO I Y GRUPO II E HISTOLOGIA	
DE LA MUCOSA GASTRICA	169
4.2. EDAD Y SEXO	175
4.3. TIEMPO DE INTERVENCION	177
4.4. ANALISIS DE LA FUNCION DISCRIMINATIVA.....	179
5. DISCUSION	285
6. CONCLUSIONES	296
7. BIBLIOGRAFIA	299

INTRODUCCION

1.1. BIOLOGIA CELULAR DE LA MUCOSA GASTRICA

En los últimos años ha despertado gran interés el estudio de la organización y estructura de la mucosa del tracto digestivo, como consecuencia de los grandes desarrollos técnicos alcanzados, tanto por la microscopia óptica como por la microscopía electrónica, debido al empleo de las técnicas inmunohistoquímicas y de inmunofluorescencia, que permite localizar a los distintos tipos celulares endocrinos en el territorio gastrointestinal.

De otro lado el hecho anterior se completa con el empleo de técnicas de cuantificación mediante el radioinmunoensayo (RIA) de varios de estos productos polipeptídicos liberados por dichas células endocrinas gastrointestinales.

Así mismo lo referido anteriormente es aplicable al debatido tema de los sistemas celulares endocrinos y sus respectivos productos de secreción, juegan o pueden jugar, directa o indirectamente en los mecanismos reguladores de la secreción ácido gástrica tanto desde la vertiente gástrica como duodenal.

1.1.1. ESTRUCTURA GENERAL DE LA MUCOSA GLANDULAR GASTRICA

Los sistemas glandulares de la mucosa gástrica que se abren en el fondo de las foveolas o criptas gástricas van a ser los productos del jugo gástrico cuyos componentes principales son: CLH, pepsina, moco, factor intrínseco, agua, electrolitos, así como diversas sustancias hormonales digestivas y neuropéptidos (Bloon,W. ; Fawcett,D.W. 1978) (1).

El pH de esta secreción varia desde 2 a 0.9, pudiendo alcanzar la concentración de hidrogeniones un nivel de 10 elevado a seis veces superior al de la sangre (Balanzó,J. , 1981) (2).

Desde un punto de vista general de la organización histológica, se distinguen tres tipos glandulares mucosos, que demuestran diferencias en relación a su localización de las distintas regiones gástricas por lo que se les ha denominado con arreglo a su distribución topografía: glándulas cardiales, glándulas corporofúndicas u oxínticas y glándulas pilóricas y en cada una de ellas existe una proporción propia de los diferentes tipos

celulares. No obstante, estas tres zonas mucosas no presentan a nivel gástrico una delimitación clara (Bloom, W.; Fancett, D.W. 1978 (1); Geneser, F. , 1984 (3); Helander , H.F., 1981 (4).

1.1.1.1. - CELULAS MUCOSAS SUPERFICIALES (EPITELIO SUPERFICIAL):

Toda la superficie libre así como las criptas o foveas gástricas están recubiertas por un epitelio cilíndrico simple cuyas células son secretoras de moco. El citoplasma apical de estas células está relleno de gránulos de mucígeno que se colorean por el método del PAS. Ello es debido a que las glicoproteínas son los constituyentes básicos del moco, que es un gel de viscosidad variable, y se modifica según el valor del pH intragástrico.

Así mismo en las células mucosas superficiales se han detectado, mediante métodos histoquímicos, grandes cantidades del enzima anhidrasa carbónica, y se le ha asignado a éste enzima un importante papel en la secreción de bicarbonato (Helander, H.F. , 1981 (4)).

A medida que se penetra en las criptas, y las células se hacen más bajas, el contenido en gránulos de mucígeno disminuye; estas células mucosas modificadas (con escasos gránulos de moco) continúan en la zona del istmo glandular.

1.1.1.2. -CELULAS PARIETALES U OXINTICAS:

Este grupo celular esta presente en las diversas regiones de la mucosa glandular, pero sobre todo a nivel del cuerpo gástrico, y secreta el CLH del contenido gástrico.

Las células parietales se localizan fundamentalmente, a nivel del cuello de las glandulas gástricas, y alcanzan la luz glandular.

Estas células secretan también una glicoproteína de peso molecular 45.000 , requerida para la absorción de la vitamina B12 a nivel del ileon terminal, el factor intrínseco de Castle.

La secreción de CLH y factor intrínseco estan correlacionadas, y sometidas a los mismos agentes estimulantes de la secreción gástrica.

El citoplasma de éstas células es muy acidófilo por lo que adquieren una coloración rojiza muy viva en las tinciones con hematoxilina-eosina (HE).

1.1.1.3. -CELULAS MUCOSAS DEL CUELLO:

Se hallan situadas entre las células parietales, a nivel del cuello de las glándulas gástricas.

Su morfología es cilíndrica y poseen granulos mucosos intracitoplasmáticos.

Las características tintoriales de este tipo celular, vienen determinados por sus componentes en hidratos de carbono. En las preparaciones teñidas con HE el citoplasma es claro pero mediante tinciones con PAS, se aprecian gránulos moderadamente coloreados en la región citoplasmática apical supranuclear.

Este grupo celular presenta una renovación muy rápida en sus células, siendo su vida media de unas 24 horas aproximadamente.

1.1.1.4. - CELULAS PRINCIPALES O ZIMOGENAS:

Se hallan localizadas fundamentalmente en la mitad inferior de las glándulas gástricas.

Poseen una morfología cuboidal o troncoconica y presentan acúmulos granulares apicales de pepsinógeno en su citoplasma, el cual es un estadio precursor de la enzima proteolítica pepsina. El pepsinógeno se activa por el CLH, siempre que el pH intragástrico sea inferior a 5.5, presentando una actividad óptima a un pH de 2.

Las células peptídicas o zimógenas, se hallan distribuidas por toda la mucosa gástrica, excepto en la región pilórica.

Característicamente presentan una tinción basófila definida en su polo basal.

1.1.1.5. CELULAS ENDOCRINAS:

Durante las dos últimas décadas aproximadamente el desarrollo de la metodología en el campo de la inmunohistoquímica y microscopia fluorescencia ha proporcionado la identificación de varios tipos celulares endocrinos. Con la identificación química de nuevas hormonas gastrointestinales y el uso en histología de anticuerpos marcados específicamente contra esas hormonas se puede esperar un incremento mas amplio en la lista de células endocrinas gastrointestinales.

Se ha dicho que estas células participan de unas características citoquímicas comunes y sus principales productos de secreción son péptidos y aminos por ello se les denominó colectivamente células APUD por Pearse, habiendose sugerido así mismo, para estas, células un origen embriológico común neuroectodérmico (Pearse, A.G.E., 1969, 1976) (5).

Sin embargo, hallazgos posteriores han puesto en duda el concepto celular APUD, por ser muy restrictivo, pues se ha reconocido la existencia de grupos celulares que no son de estirpe neural y poseen sin embargo la propiedad de sintetizar y liberar péptidos activos biológicamente. Así

como tambien, se ha reconocido la existencia de grupos celulares no endocrinos que pertenecerían al sistema APUD (Sundler,F.,1980) (6).

Estas células endocrinas gastrointestinales se hallan diseminadas por todo el epitelio, desde el cárdias hasta el ano, y constituyen un sistema difuso (Fujita,T., 1981 (7); Gepts,W.,1982) (8).

Dentro de este sistema digestivo celular difuso, cerrado, son particularmente abundantes a nivel de la mucosa secretora oxíntica (Grossman ,M.I.,1981 (9); Helander,H.F.,1981 (4).

Existen dos tipos celulares:

a- Células de tipo abierto: presentan un contacto directo con la luz digestiva.

Tienen una morfología piramidal y a este tipo pertenecerían la mayor parte de las células endocrinas del tracto gastrointestinal, y se les ha atribuido en general un mecanismo de acción local o paracrino pues serian sensibles a los diferentes estímulos intraluminales.

En la mucosa de la región pilórica la mayoría de las células endocrinas alcanzan la luz glandular

(Helander, H.F., 1981 ; Solcia, E., 1975).

Este tipo celular abierto, generalmente posee microvilli en su epitelio apical por lo que se ha concebido a este grupo celular endocrino, como "cel secretoras receptoras", las cuales liberarían sus productos de secreción en respuestas a estímulos químicos del contenido intraluminal (Solcia, E., 1975).

b-Celulas de tipo cerrado: carecen de contacto endoluminal.

Este tipo celular se halla situado cerca de la membrana basal, y no alcanza un contacto directo con la luz digestiva, por ello se ha sugerido que, estas pocas células de tipo cerrado, responderían a la distensión o a estímulos sanguíneos.

1.1.1.6. OTROS ELEMENTOS ESTRUCTURALES:

En la organización estructural de las
glandulas gástricas, además de los diferentes
tipos celulares epiteliales descritos, participan
Geneser, F.;, 1984 (3); Helander, H.F., 1981 (4):

1.1.6.1. LAMINA PROPIA:

Esta compuesta por tejido conectivo reticular laxo, y ocupa el espacio existente entre las glandulas y las foveolas.

Esta estructura es muy rica en células, encontrandose entre ellas: fibroblastos, macrofagos, linfocitos, células plasmáticas, leucocitos (sobre todo eosinofilos) y mastocitos.

La lámina propia presenta una rica vascularización, pues desde el plexo vascular submucoso, y a través de la muscularis mucosae, se emiten capilares.

Existen tambien fibras nerviosas amielínicas, adrenérgicas y colinérgicas.

1.1.1.6.2. MUSCULARIS MUCOSAE O LAMINA MUSCULAR DE LA
MUCOSA:

Consta de dos capas de fibras musculares lisas, y está bien desarrollada; una capa interna o circular, y capa externa o longitudinal.

La capa muscular lisa externa o longitudinal no se encuentra de una manera regular en todas las partes del estómago, y desde la capa muscular interna o circular, con frecuencia, se prolongan haces de fibras musculares lisas entre las glándulas y a través de la lámina propia, sobre todo en la región pilórica del estómago.

1.2. BIOLOGIA DE LA CELULA PEPTICA

La célula péptica comparte con todas las células endocrinas la mayor parte de los procesos que conducen a la estimulación y a la secreción. Así la interacción de secretagogos con receptores específicos inicia cada movimiento catiónico o el estímulo de la adenilciclase produciendo AMPc. Una serie de etapas ulteriores que involucran calmodulina, protein-quinasa y el citoesqueleto llevan por último a la liberación por exocitosis de los productos almacenados en paquetes encapsulados.

Los pasos de activación de los segundos mensajeros que llevan a la excreción del producto proteico no se comprenden claramente por el momento. Hay probablemente tres hechos principales implicados:

- 1) La liberación precoz del producto celular almacenado.
- 2) Estimulación de nueva síntesis y liberación sostenida del producto y
- 3) Captación de aminoácidos.

1) El primer proceso que es probablemente calcio dependiente, debe comprender conjunción o fusión de la membrana del gránulo de zimógeno con la membrana celular, la reducción de la tensión superficial en el punto de adhesión y el adelgazamiento y apertura final del interior del gránulo al exterior de la célula con descarga de los contenidos del gránulo. Puesto que no esta claro que el contenido del gránulo este a presión, su liberación debe ser un proceso activo, conseguido bien mediante el flujo del resto de la membrana granular al nivel de la membrana celular (fenómeno del trampolín) o bien por la acción no observada de elementos contractiles (fenómeno del tiro de honda). Los mecanismos por los cuales el gránulo se acerca a la membrana son desconocidos; siendo otra vez la teoría mas probable la intervención de los elementos contractiles del citoesqueleto, activados vía calcio, calmodulina y protein-quinasa. No se conocen trabajos que describan cambios en la membrana que precedan o puedan promover la fusion. En cualquier caso la fusión de las membranas del gránulo de zimógeno y la célula bajo estimulación (exocitosis) plantea la cuestión de que fuerzas electrostáticas o de otro tipo que impidan normalmente que los gránulos se fusionen entre si o con la membrana celular y como por ejemplo la atropina hace a la célula sobrecargarse de gránulos sin fusion granular. Estos gránulos se mantienen del mismo

tamaño, pero aumentan mucho en numero, incluso, la membrana granular y la celular se mantienen no fusionadas y la secreción está muy disminuida (Hirschowitz, O'Leary y Marks;1960) (10). Es también desconocido como, tras la exocitosis, la membrana granular fundida es reciclada a nuevos gránulos, o como todas las membranas son sintetizadas "de novo".

2) El segundo efecto principal de la estimulación sobre la célula secretora es iniciar el proceso de secreción proteica mantenida. Este paso es probablemente más dependiente de AMPc. Esta secuencia de hechos es incluso peor conocida que la exocitosis, puesto que ignoramos como los receptores actúan desde la superficie o son introducidos en la célula y como actúan en el citosol o en el núcleo. Sabemos por los principios generales que se produce ARNm y que el ARNm en marcha emigra al abundante retículo endoplásmico rugoso, donde la proteína, en este caso prepepsinógeno, es producida y transportada de un modo desconocido al aparato de Golgi donde es encapsulada (Hirschowitz),1967,b (11). En todo caso, durante la estimulación activa prolongada, los gránulos se deplecionan, sugiriendo que el pepsinógeno recién sintetizado puede ser rápidamente transportado y secretado sin pasar através del estadio de gránulo o depósito. Las vías celulares para este fenómeno no

están bien delimitadas, siendo sin embargo lo más probable que intervenga el sistema microtubular de la célula.

3) La captación del fluido intersticial o del medio de los aminoácidos usados en la síntesis proteica debe ser también estimulada. No sabemos que requisitos o mecanismos específicos de transporte hay, como el sodio, para la captación de aminoácidos, ni como tras atravesar la membrana basolateral, estos aminoácidos son dirigidos o transportados al lugar de la síntesis proteica.

Estas preguntas tendrán pronto respuesta ahora que las células pépticas aisladas pueden ser colocadas en láminas monocelulares (de grosor simple) en una matriz colágena, con sus uniones estrechas y orientadas vectorialmente de manera que pueden ser mostradas para la realización de medidas apropiadas de resistencia y diferencia de potencial (Ayalon y cols. 1982) (12).

El pepsinógeno es secretado en los mamíferos por células específicas de la mucosa gástrica, las células principales de Heidenhain, mientras que en las aves, peces, anfibios y reptiles, el pepsinógeno es sintetizado y secretado por las mismas células que

secretan ácido clorhídrico. Una excepción interesante es la localización de células pépticas especializadas en la parte baja del esófago de las ranas, sin embargo como en otros no mamíferos en el estómago de las ranas el pepsinógeno es secretado también en las células oxínticas de función mixta.

Estudios en tejidos mantenidos in vitro han comenzado a identificar varios estímulos para la secreción del pepsinógeno y a sugerir caminos de actuación de segundos mensajeros. En glándulas aisladas de conejo y de cobaya, la colecistoquinina (CCK), pero no la secretina (Koelz y cols, 1982), es un estímulo potente, donde la cerulina (caerulein) y la gastrina (G-17) tienen alrededor de un décimo de su potencia. Sin embargo estos péptidos son equipotentes con CCK como estimulantes de la secreción ácida (Hersey, May y Schuberg, 1983) (13). La estimulación colinérgica es referida en todas las preparaciones (Koelz y cols, 1982; Hersey y cols, 1983; Simpson, Goldenberg y Hirschowitz, 1980 (14), así como el isoproterenol (Koelz y cols, 1982 (15); Hersey y cols, 1983 (13); Shirakawa et al, 1983 (16), es un estimulante mas débil. Ambos son bloqueados por sus antagonistas específicos, atropina (Inone y cols), 1983 (17) y propanolol (Shirakawa y cols), 1983 (16). En la rana la bombesina es también un potente estimulante de la

secreción de pepsinógeno Shirakawa y cols, 1983 (16). La estimulación del calcio parcial o completamente inhibe la mayoría de los estímulos Koelz y cols, 1982 (15); Nome y cols, 1983), y el dibutiril AMPc estimula en todas las preparaciones. Todos los estudios aumentaron la presencia de AMPc en presencia del inhibidor de la fosfodiesterasa IBMX Shirakawa y cols, 1983 (16); Inone y cols, 1983 (17). La evidencia combinada sugiere que tanto el AMPc como el calcio están implicados en la estimulación por todos los estímulos activos-CCK en el conejo y en el cobaya, colinérgicos y adrenérgicos en los mamíferos y la rana, y bombesina en la rana. Del conjunto de publicaciones sobre las glándulas pépticas aisladas citadas hasta aquí, no ha sido posible imputar a ninguno de los estímulos conocidos de la secreción de pepsinógeno la especificidad del segundo mensajero por ejemplo al calcio o al AMPc. La correlación de los datos obtenidos in vitro y los obtenidos en el animal intacto concuerda con respecto a la estimulación colinérgica; pero no concuerda con respecto a secretina, histamina y gastrina, las cuales estimulan in vivo; pero no in vitro. En células pépticas aisladas orientadas vectorialmente, se ha encontrado que la histamina estimula el transporte de electrolitos; pero no la secreción de pepsinógeno Ayalon y cols, 1982 (12).

1.3 EVOLUCION HISTORICA DEL CONOCIMIENTO DEL PEPSINOGENO

SCHWANN en 1836 descubre la pepsina.

En 1880 HEIDENHAIN descubrió que la mucosa gástrica contenía células especializadas las cuales respectivamente segregaban ácido y pepsina. En 1881-1886 LANGLEY realizó y dio a conocer su clásico experimento describiendo el ciclo de las células de zimogeno y sus granulos, definió y cristalizó al precursor de la pepsina, pepsinógeno, y reconoció ser el contenido de los gránulos de las células pépticas (64).

En 1951 se conoció que el pepsinógeno era una proteína de peso molecular 43000 (mol.wt) y que se transformaba en pepsina por acidificación con pérdida de un número de peptidos (alrededor de 5000 (mol.wt)) (Northrop, Kunitz and Herriot . 1948) (18,19,20). HIRSCHOWITZ y Col sugirieron que el pepsinógeno se producía en todos los estómagos y que era una molécula del mismo peso y estructura en todas las especies. La estructura de la célula péptica en mamíferos y en no mamíferos se conoció con microscopio de luz. Sin embargo los procesos por los cuales la proteína es sintetizada y transportada y excretada en la célula son poco comprendidos, así como la estructura y función del ADN y ARN. Se utilizó un método cuantitativo

para definir el nivel de la secreción y se conocieron 2 estimulaciones la del N.Vago via acetil colina y la histamina. La gastrina fue un teórico secretatagogo y por entonces el S. de Zollinger -Ellison todavía no se habia descubierto. Solo existía un antagonista específico la atropina aunque se conocia el reciente descubrimiento de los antihistaminicos que no antagonizaban los efectos gástricos de la histamina.

Desde 1951 el estudio del pepsinógeno se ha beneficiado de forma espectacular de los avances de la biologia molecular, biologia celular, quimica proteica, del conocimiento de drogas, hormonas, receptores, separación celular, inmunología y cultivos celulares.

En estos años se supo que había estructuras mayores y menores dentro de las variantes de pepsinógeno; los genes humanos y el pepsinógeno de rata y cerdo fueron identificados y se supieron la secuencia de muchos pepsinógenos. El pepsinógeno se clasificó por la movilidad electroforética y por las características inmunológicas; esta clasificación ha sido mas adelante ampliada por la localización anatómica celular y por la distribución en sangre semen y orina. Estos hallazgos en su mayoría se hicieron para enfermedades hereditarias.

Los estudios sobre la pepsina avanzan en el conocimiento paralelo en dos sentidos. Por un lado se supo mas acerca de la síntesis de proteínas de la secreción en general y en particular de las enzimas proteinicas. Por otro lado la aplicación y el diagnóstico en el entendimiento de las enfermedades intestinales ha progresado, quizás mas lentamente frente a tecnologías que se utilizan para el diagnóstico y tratamiento.

1.4. QUIMICA DEL PEPSINOGENO

El precursor inactivo de la pepsina es el pepsinógeno que es secretado por las células pépticas. En un medio ácido el pepsinógeno es convertido a pepsina por la pérdida de la secuencia N-terminal de varios aminoácidos (Kageyama y Takahashi 1980) (21,22,23); así que los cambios son en la proteína terminal en los lugares catalíticos (Tang, 1977) (24). La activación del pepsinógeno es lenta a pH 6 pero extremadamente rápida a pH 2.

Una vez activada la pepsina es expuesta a una desnaturalización irreversible a pH por encima de 7.2 o temperaturas por encima de 65 grados y por alta concentración de urea. En contraste el pepsinógeno se desnaturaliza a un pH de 10 o a temperaturas mas altas que la ebullición en soluciones libres de sales. Esta diferencia de desnaturalización en alcali permitió a LANGLEY hace 100 años distinguir entre el pepsinógeno y la pepsina .

La pepsina facilita la digestión de las proteínas a un pH óptimo para la digestión de la hemoglobina o albumina de 1.8 a 2.3 pero como se sabe hace muchos años la activación de la acidez

gástrica por proteínas tiene un rango de pH óptimo muy alto, (TANG 1977) (24).

El pepsinógeno grupo I y el pepsinógeno grupo II tienen diferente estructura peptídica específica con sustratos dipépticos diferentes (SAMLOFF 1983) (25) por ejemplo el pepsinógeno grupo I es mayor que el pepsinógeno grupo II para la tirosina-fenilalanina encambio el pepsinógeno grupo II es mayor que el pepsinógeno grupo I para la tirosil-alanina, treonina, leucina y serina. El rango de pH óptimo para el pepsinógeno grupo I va desde (1.5 a 2.0) y para el pepsinógeno grupo II el pH óptimo es de 3.2. El pepsinógeno grupo I es mas sensible a la desnaturalización por alcali pH 7.2 y de pH 8.0 para el pepsinógeno grupo II y pierde por el calor el 16% el pepsinógeno grupo I y el 80% para el pepsinógeno grupo II a 62 grados centigrados después de 15 minutos a PH de 2.4 (SAMLOFF 1983) (25).

Hay muchas causas de proteolisis dependiendo del sustrato, pH, temperatura, soluto y concentración del sustrato. Algunos métodos para cuantificar el pepsinógeno son insensibles y probablemente proveen de datos inadecuados por ejemplo la difusion radial (ISHAGUE , BARDHAN 1978) (26) y los estudios que utilizan albumina de huevo o caseina como sustrato. La utilizacion de la hemoglobina como sustrato a pH de 2.0 es todavía

recomendado como un método barato digno de confianza y larga historia (ANSON y MIRSKY , 1932) (19).

La heterogeneidad de los pepsinógenos es aparentemente debido a la sustitución del final N-terminal (KAGEYAMA y TAKAHASHI 1980 a,b,c) (21,22,23). De cualquier forma el grupo inmunológico pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II tiene validez con especies que difieren de la secuencia N-terminal o igualan con pepsinógenos de diferentes clasificaciones ; así que el inusual bajo peso molecular del pepsinógeno de rana reacciona con el antisuero humano del pepsinógeno grupo I (SHUGERMAN et al 1982) (27).

Se halló el pepsinógeno de varias especies incluyendo crustaceos ,anfibios peces y mamíferos variedades desde 29,000 hasta 65,000 (HIRSCHOWITZ) los cuales estan fuera del rango general de 35,000 a 48,000 daltons descritos para mamíferos y pájaros (YASUGI y MIZUNO , 1981) (28). YASUGI y MIZUMO describió en 1981 un pepsinógeno específico de embrión de pollo de peso molecular 56,000 y la correspondiente pepsina de 53,000 los cuales asemejan al pepsinógeno del adulto de su estabilidad en alcali y pH óptimo, pero difirió en la sensibilidad e inhibición por péptidos y su antigienidad. El pepsinógeno fetal humano es también diferente del adulto. Es de interés que el pepsinógeno tipo fetal ha sido

aislado en cáncer gástrico (HIRSCH-MARIE et al ,1976) (29).

Los pepsinógenos de varias especies han sido secuenciados (Kageyama y Takahashi 1980 a,b,c ;MUTO et al, 1980). De igual importancia la genética de los pepsinógenos humanos ha sido identificada (Sogawa et al, 1983) (30,31) desde una recombinación clónica utilizando como indagación el pepsinógeno de cerdo. Como una cuestión de particular interés hay 15 aminoácidos con NH₂ terminal que indican la síntesis del precursor de la pepsina como muchas otras proteínas, como un pre-pepsinógeno.

Las dos secuencias homologadas incluyen los dos sitios activos con residuos de aspartato presentes en diferentes segmentos de codificación, sugieren que el gen del pepsinógeno ha evolucionado por duplicación de un gen ancestral mas corto. Ichihara, Sogawa y Takahashi (1982) (30,31) utilizan ARN de la mucosa gástrica de rata para producir pre-pepsinogeno de roedor con una extensión de 16 aminoácidos en el NH₂ terminal. Además existe clonaje molecular de ADN complementario del ARNm del pepsinógeno porcino (Sogawa, et al ,1981). Desde que la síntesis de proteínas depende de la producción y control del ARNm, la llave para una comprensión mas completa de la acción de los estímulos para la secreción del pepsinógeno pasa por la completa

comprensión de como los secretagogos y la secreción afectan la síntesis y el recambio del ARNm en la célula péptica.

1.5. CLASIFICACIONES DE LOS PEPSINOGENOS

Se pueden clasificar los pepsinógenos desde varios puntos de vista:

- Por la movilidad electroforética.
- Por las características inmunológicas.
- Por La localización anatomica celular.
- Por su distribución extramucosa.
- Por sus fenotipos.

1.5.1. POR LA MOVILIDAD ELECTROFORETICA

El pepsinógeno puede ser electroforéticamente separado en bandas decrecientes electronegativas hacia el ánodo (RICHMOND et al 1958 (32); SEIJFFERS, SEGAL y MILLER, 1963 (33); KUSHNER,RAPP y BURTIN,1964 (34);SAMLOFF, 1969) (35). La electroforésis en gel agar, un método de separación de proteínas según la diferencia de su carga iónica, ha individualizado 8 fracciones proteolíticas en los extractos de mucosa gástrica (36).

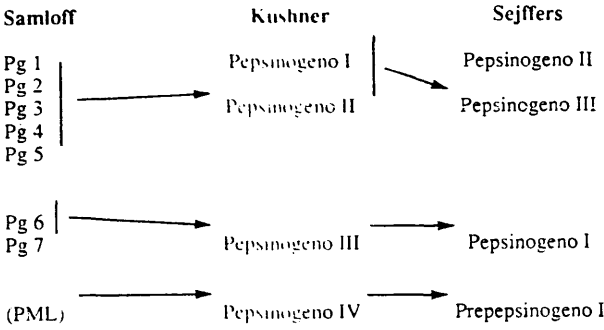
Sólamente las 7 fracciones con movilidad mas rápida hacia el ánodo satisfacen los criterios necesarios para ser llamados pepsinógenos. Estas han sido llamadas Pg 1, Pg 2, Pg3, Pg4, Pg5, Pg6, Pg7. La fracción con menor movilidad hacia el ánodo es probablemente una catepsina tisular a la cual se le ha dado el nombre descriptivo de proteasa de movilidad lenta (Proteína de movilidad lenta).

1.5.2. POR LAS CARACTERISTICAS INMUNOLOGICAS

A través de estudios inmunoquímicos se ha visto que los 7 pepsinógenos constituyen dos grupos distintos inmunológicamente (37,38,39). Del Pg 1 al Pg 5 comparten unos determinantes antigénicos comunes y se han designados como el grupo I de pepsinógenos o pepsinógeno grupo I (PG I) (39). El Pg 6 y Pg 7 también comparten determinantes comunes pero inmunológicamente distintos de los compartidos por Pg 1 a Pg 5; Aquellos son designados como grupo II de pepsinógenos o (pepsinógeno grupo II) (PG II) (40).

Además la Proteína de Movilidad Lenta (PML) difiere inmunologicamente del pepsinógeno grupo I y del pepsinógeno grupo II (37). Por lo tanto la mucosa gástrica humana contiene tres tipos de proteasas inmunológicamente distintas: pepsinógeno grupo I, pepsinógeno grupo II , y Proteína de movilidad lenta (PML). Otros investigadores, distintos de Samloff, han identificado un número distinto de componentes y han utilizado distinta nomenclatura (41). Las correlaciones de la nomenclatura se expresan en la TABLA I (38,42,43).

TABLA I



Las pepsinas del jugo gástrico , igual que sus precursores en la mucosa gástrica , pueden dividirse en dos grupos: Pepsina I (PN I) y Pepsina II (PN II). Las diferencias electroforéticas e inmunoquímicas entre las pepsinas son similares a las existentes entre los pepsinógenos.

Varios estudios han demostrado que las pepsinas difieren en sus características biológicas. PN I (pepsina) y PN II (gastricina) muestran una actividad proteolítica máxima alrededor de un pH 2 y pH 3.2 respectivamente (44). Sin embargo, estudios recientes han mostrado que ambas poseen un pH óptimo alrededor de 2.2 si el medio de incubación posee un poder iónico fisiológico (45). Ambas difieren también en su especificidad por enlaces peptídicos distintos (46) en sus actividades específicas (45) y en su resistencia a la desnaturalización al calor y los alcalis (47).

1.5.3. POR SU LOCALIZACION ANATOMICA CELULAR

Estudios inmunohistoquímicos usando antisueros específicos para pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II han identificado 5 tipos de células pépticas (49,50,165). Dos de éstas son las células principales y las células

de la mucosa del cuello de las glándulas oxínticas que contienen pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II. Cada gramo de zimógeno de las células principales contiene al parecer ambos grupos de pepsinógenos. Los otros tres tipos celulares las glándulas cardiales en el cárdias gástrico 2-3 cm alrededor de la conjunción esofago gástrica contiene solamente pepsinógeno grupo II, las pilóricas en el antro gástrico y las de Brunner en el duodeno proximal contienen también sólo pepsinógeno grupo II (36). Por lo tanto la masa celular gástrica productora de pepsinógeno grupo II es considerablemente mayor que la de pepsinógeno grupo I. La misma proporción de pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II se ha hallado, en el caso de células principales y glándulas pilóricas metaplásicas situadas en el íleon (51).

En un estudio reciente se ha encontrado por inmunofluorescencia (52) la fracción de la Proteína de movilidad lenta (PML) en las células epiteliales de mucosa gástrica normal y en las células de cáncer gástrico.

1.5.4. POR SU DISTRIBUCION EXTRAMUCOSA .

Estudios de la distribución extramucosa de los pepsinógenos han demostrado que en el suero se hayan cantidades de pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II (53), que la orina contiene sólo normalmente pepsinógeno grupo I (uropepsinogeno) (53,54,55) y que el líquido seminal contiene sólo pepsinógeno grupo II (56,57,58). Antes de las 32 semanas de gestación, el líquido amniótico contiene pepsinógeno grupo I y entre la 32-40 semanas se producen ambos pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II. La distribución de pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II en mucosa y líquidos biológicos la resumimos en la TABLA II.

TABLA II

**DISTRIBUCION DE PEPSINOGENO I y II
EN MUCOSA Y LIQUIDOS BIOLOGICOS**

	PG.I	PG.II
Estómago		
Glandula oxintica	+	+
Glandula pilórica	-	+
Duodeno	-	+
Suero	+	+
Orina	+	-
Líquido seminal	-	+
Líquido amniot. (antes de la 32 semana)	+	-
líquido amniot. (entre la 32-40 semana)	+	+

1.5.5. POR SUS FENOTIPOS

En aproximadamente un 14% de estadounidenses blancos y de color no se han podido demostrar ni en mucosa gástrica ni en orina la existencia del componente con movilidad aniónica mas lenta del pepsinógeno grupo I, Pg 5 (59). La presencia de Pg 5 ha sido designada como fenotipo A y su ausencia como fenotipo B. Estudios de grupos familiares indican que el fenotipo B es heredado como un rasgo autosómico recesivo simple.

La explicación mas plausible sería que el Pg 5 fuera controlada por un solo par de genes alelos autosómicos: Pga , y Pgb, siendo Pga dominante. Así los individuos con fenotipo A podrían ser homocigóticos o heterocigóticos. Los fenotipos del pepsinógeno parecen ser independientes de los de los grupos sanguíneos y hay alguna evidencia inicial de que el fenotipo A se encuentra mas frecuentemente en los pacientes con úlcera duodenal (60). También parece evidente la existencia de alguna relación entre un locus para el pepsinógeno y el HLA-A (65).

Un estudio realizado en individuos de ascendencia en Asia oriental descubrió que todos poseían el fenotipo A para el pepsinógeno (62), deduciendose la no existencia de un gen recesivo en esta poblacion.

Además de los fenotipos mayores debidos a la presencia o ausencia de Pg 5, existen otros varios producidos por las diferencias en las concentraciones de Pg 2, Pg 3 y PG 4 (63). Sin embargo ha sido difícil su sistematización ya que las técnicas electroforéticas empleadas sólo nos dan una información semicuantitativa de cada fracción de pepsinógeno.

1.6. CONTROL CELULAR DE LA SECRECION DE PEPSINOGENO

Langley en 1881 describió mediante la microscopía óptica la secreción de pepsina por el estómago (64). Resaltó la síntesis y el almacenamiento en gránulos por las células principales gástricas. Este modelo original estaba basado en observaciones simples con microscopio óptico. Las técnicas sofisticadas de nuestro siglo sólo han añadido detalles menores al modelo primitivo de Langley, pero lo confirman en sus aspectos generales. A pesar de esto hoy existen muchas preguntas que siguen sin respuesta; como son los factores específicos, hormonales y neurales responsables de la iniciación y mantenimiento de la secreción de pepsinógeno. Así mismo los mecanismos intracelulares que actúan en el acoplamiento entre el estímulo y la secreción, y el mecanismo básico de liberación de los gránulos siguen siendo desconocidos.

Gracias a los estudios de los cultivos celulares y en concreto de las células principales conocemos algunas características únicas de las células principales.

1.6.1. MODELOS CELULARES

Los modelos "in vitro" no parecen ser los mejores para el estudio del pepsinógeno, según se vio con las mucosas gástricas de anfibios, por su tremenda complejidad de manipulación, y la imposibilidad de obtener muestras para análisis bioquímico (65). Sin embargo la mayoría de los estudios de la secreción de pepsinógeno han empleado modelos "in vivo" o "in situ" en estómagos intactos. Muchos de estos problemas han sido resueltos con el desarrollo de modelos celulares (glándulas gástricas aisladas, glándulas gástricas dispersadas y cultivos de células principales). Los progresos más significativos se han hecho usando una preparación de glándulas gástricas aisladas de conejo o de rata. Estas preparaciones fueron descritas por primera vez por Berlingilh y Obink (66) y se han utilizado ampliamente para estudiar las bases celulares de la secreción ácida gástrica (66.67).

La presencia de tipos celulares mezclados crea problemas interpretativos para ciertas medidas bioquímicas. Pero la capacidad de medir 2 parámetros fisiológicos (secreción de ácido y pepsinógeno) en

la misma preparación permite algunas comparaciones interesantes. Se ha podido obtener una preparación de glándulas gástricas aisladas mediante la exposición de agentes quelantes como el Ca (67). Esta preparación no se ha estudiado a fondo; pero las células gástricas dispersadas se han usado como material de partida para la separación de tipos celulares principales (68). Una aproximación alternativa es hacer cultivos en una sola capa y como se publicó hace recientemente (69), los cultivos en una sola capa de células gástricas se enriquecen mucho en células principales purificadas y las glándulas gástricas siguen siendo las preparaciones más apropiadas para estudiar los mecanismos celulares de la secreción de pepsinógeno. Las glándulas contienen unas cantidades razonables de pepsinógeno, muestran una tasa estable y razonablemente baja de liberación espontánea, y responde a una variedad de estímulos con un aumento de su secreción de 2 a 15 veces (70,71). Además la cantidad de material biológico obtenido en una sola preparación permite la obtención de múltiples muestras para determinaciones tanto bioquímicas como fisiológicas.

1.6.2. SECRETAGOGOS

Una amplia variedad de agentes fisiológicos y farmacológicos han demostrado estimular la secreción de pepsinógeno en las preparaciones celulares.

A) NEUROTRANSMISORES

Los agentes estimulantes más ampliamente aceptados de la secreción de pepsinógeno por las preparaciones celulares son los agentes colinérgicos (71,72,73). La estimulación se inhibe específicamente por atropina, mostrando un mecanismo mediado por receptor muscarínico. Estas observaciones están de acuerdo con muchos estudios in vivo que muestran el control vagal colinérgico de la secreción de pepsinógeno (74). Un hallazgo reciente es la observación de que el agonista B-adrenérgico isoproterenol, es un estímulo efectivo en glándulas gástricas (71). Se ha hallado que la estimulación adrenérgica se inhibe por el propranolol, pero no por la atropina o la cimetidina (71). La estimulación de la secreción de

pepsinógeno por agentes colinérgicos parece sumarse, indicando mecanismos separados para los dos tipos de neurotransmisores. Otro hallazgo significativo es que la histamina, estimulador potente de la secreción ácida, no estimula la secreción de pepsinógeno por las células principales en el conejo (71) y el perro (75). Así la histamina y el isoproterenol parecen ser agentes específicos de la célula. Por otro lado los agentes colinérgicos estimulan la secreción tanto de ácido como de pepsinógeno (76).

B) HORMONAS PEPTIDICAS

Se ha hallado que la colecistoquinina (CCK-OP) y la caerulina, son estímulos efectivos de la secreción de pepsinógeno en las glándulas gástricas (72,77). La estimulación por estos péptidos no es inhibida por atropina pero es antagonizada competitivamente por el dibutiril Guanidina mono fosfato (GMPc) (77,78). La calidad, pero no la eficacia de la estimulación por péptidos depende altamente de la presencia de un residuo de tirosina sulfatado, puesto que los péptidos sin sulfato son mucho menos enérgicos (77). La gastrina es menos

poderoso que la colecistoquinina (CCK-OP) o la caeruleína (72,77). Las características de la estimulación por péptidos de la secreción de pepsinógeno difieren de la estimulación de la secreción de ácido en dos hechos importantes; la estimulación de la secreción ácida es relativamente independiente de la sulfatación del péptido (79); y la estimulación de la secreción de ácido por colecistoquinina (CCK-OP) no es inhibida por dibutiril guanidil mono fosfato cíclico (GMPc) (77). Estas diferencias sugieren que las células gástricas contienen más de una clase de receptores para los péptidos tipo colecistoquinina (CCK), y que el receptor de la colecistoquinina en la célula principal es muy similar al pancreático.

Se ha encontrado que entre otras hormonas peptídicas probadas, la secretina y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) preestimula la secreción de pepsinógeno en células principales cultivadas (75) y glándulas gástricas (80). Se publicó inicialmente una estimulación por secretina usando una preparación inmadura (71). Se obtuvieron resultados negativos con secretina pura, y se postuló que un contaminante de esta quizá colecistoquinina sería el responsable de la eficacia. Publicaciones más recientes muestran que la secretina pura sintética estimula la secreción de pepsinógeno (80). Puesto que las

respuestas a secretina y péptido intestinal vasoactivo (VIP) se suman a las logradas con colecistoquinina (CCK-OP) (80), parece que la célula principal posee al menos 2 receptores para péptidos.

C) NUCLEOTIDOS CICLICOS

Se ha hallado que el adenosin monofosfato cíclico (AMPc) tanto como sus dibutiriles y 8-bromo derivados estimulan la secreción de pepsinógeno (78,81). No se observó estimulación con adenosin mono fosfato (AMP), adenosin trifosfato (ATP) o adenosina en la respuesta a los nucleótidos cíclicos. El 8 bt inositol mono fosfato cíclico (8bt-IMPc) fue casi tan activo como estímulo como el 8 bt guanidida mono fosfato cíclico (8 bt-GMPc) mientras el 8 bromo guanidina mono fosfato cíclico (8-br-GMPc) se vio que es un estímulo débil (78). Ni la guanidina mono fosfato cíclico (GMPc) ni el dibutiril GMPc estimulan la secreción de pépsinógeno. Sin embargo este último actúa como un antagonista competitivo de los péptidos tipo colecistoquinina (CCK). Además de los nucleótidos cíclicos por si solos, se cree que los agentes fosfocolina y toxina colérica actúan aumentando la secreción de pepsinógeno vía aumento del adenosin mono fosfato cíclico (AMPc) celular (82,83).

D) OTROS AGENTES

Se han probado una variedad de compuestos para valorar la actividad secretoria del pepsinógeno y la mayoría han dado resultados negativos. Los agentes calcio y manitol se han propuesto como estimulantes de la secreción gástrica. El supuesto ionóforo de calcio A23187 produce una estimulación moderada de la secreción en glándulas gástricas de rata (80). Por otro lado la adición de manitol 200mM al medio de incubación estimula la secreción de pepsinógeno en glándulas gástricas (84). Lo más verosímil es que la estimulación este relacionada con el aumento de osmolaridad puesto que se puede producir por concentraciones similares de sucrosa o cloruro sódico. Sin embargo aún no se conoce el mecanismo de la respuesta a la hiperosmolaridad.

1.6.3. RELACION ESTIMULO-SECRECION

La secreción de pepsinógeno puede ser estimulada por varios factores. Se piensa que la estimulación de la secreción de pepsinógeno es mediada por al menos dos mecanismos intracelulares regulatorios. Esta situación parece ser el caso de la secreción pancreática de amilasa, en la cual las dos vías que la regulan son el Ca^{+2} y adenosil mono fosfato cíclico (AMPc) (70,85). Con respecto a la secreción de pepsinógeno por la célula gástrica principal, parece que el adenosil mono fosfato cíclico (AMPc) media la respuesta a algunos secretagogos; pero el papel que juega el calcio, en su regulación, es escasamente comprendido.

1.6.3.1. AMPc

Se cree que la estimulación B-adrenérgica de cierto número de tipos celulares esta mediada por activación de la adenil-ciclase y elevación del adenosil monofosfato cíclico (AMPc) citoplasmático (86). Se vio con diferentes sustancias:

A) Isoproterenol:

En estudios de glándulas gástricas de conejos, el isoproterenol hizo duplicarse el contenido glandular de adenosin mono fosfato cíclico (AMPC) y aumentó la actividad adenil-ciclase en homogeneizados de glandula (71). La estimulación con isoproterenol tanto de la secreción de pepsinógeno como del contenido de adenosin mono fosfato cíclico (AMPC) fue inhibida por el antagonista B-adrenérgico propanolol (71). Sin embargo no se demostró que el cambio inducido por el isoproterenol en el adenosin mono fosfato cíclico (AMPC) glandular esté localizado en la célula principal. Se descubrió que cuando las preparaciones de glándulas gástricas son deplecionadas de su contenido en células parietales, aumenta la actividad adenil-ciclase sensible al isoproterenol. Lo que sugiere que la adenil-ciclase sensible al isoproterenol no esta asociada a las células parietales (71).

B) Secretina:

Estudios preliminares en una sola capa de células principales caninas han mostrado una estimulación de la liberación de pepsinógeno por secretina sintética (87). Además, se ha publicado que la secretina causa una elevación del contenido celular de adenosin mono fosfato cíclico (AMPc) en las células gástricas caninas (68).

C) Forscolina:

La forscolina, activador de la adenil-ciclasa en varios tejidos (86), provoca secreción de pepsinógeno en las células glandulares gástricas de conejo y estimula tanto la actividad adenil-ciclasa en homogeneizados de glándula como los niveles de adenosin mono fosfato cíclico (AMPc) en glándulas intactas (82,89). Se ha hallado que el contenido de adenosin mono fosfato cíclico (AMPc) y la actividad adenil-ciclasa estimulados por forscolina son mayores que los niveles estimulados tanto por histamina como por isoproterenol. Estas observaciones, de acuerdo con el hecho de que la forscolina también estimula la formación de ácido en las glándulas gástricas (82), indican que la forscolina es un activador no específico de la adenil-ciclasa y por tanto es verosímil que los niveles de adenosina mono fosfato cíclico (AMPc)

estimulados por forskolina reflejen aumentos en el contenido de adenosin mono fosfato cíclico (AMPC) de un cierto número de tipos celulares. Una demostración directa del efecto de la forskolina en el contenido de adenosin mono fosfato cíclico en las células principales requerirá el uso de preparaciones muy enriquecidas de células principales.

Derivados del adenosin mono fosfato cíclico, como el 8-bromo adenosin mono fosfato cíclico y el dibutiril adenosin mono fosfato cíclico, han mostrado causar una estimulación dosis dependiente de la secreción de pepsinógeno en las glándulas gástricas (71,78,89). Se ha encontrado también que el dibutiril adenosin mono fosfato cíclico estimula la secreción de pepsinógeno en las células caninas (73,87).

El isoproterenol, la secretina sintética y la forskolina han mostrado pues que pueden estimular la adenil-ciclasa y causar un incremento en el contenido de adenosin mono fosfato cíclico en las células de las glándulas gástricas.

El modo como el adenosin mono fosfato cíclico puede producir el estímulo secretorio en la célula principal permanece en el ámbito puramente

especulativo. Por analogía con otros sistemas (86,90), el adenosin mono fosfato cíclico activaría las proteínas-kinasas libres o ligadas a la membrana, y la consecuente fosforilación de proteínas clave activaría la maquinaria secretoria.

1.6.3.2. CALCIO

Hay un cierto número de secretagogos que no parecen ser mediados por adenosin mono fosfato cíclico. Estos incluyen los péptidos tipo colecistokinina y los agonistas colinérgicos. Dosis máximas de colecistoquinina (CCK-Op), caerulina, y gastrina, no activan la adenil-ciclasa en homogeneizados de glandula (67,77). Tambien, la estimulación por gastrina no está asociada con cambios en el contenido de adenosin mono fosfato cíclico (67). De modo similar, el carbacol no altera los contenidos de adenosin mono fosfato cíclico de las glándulas gástricas (76). Que el calcio sea el mediador de las respuestas estimuladas por colecistoquinina (CCK-Op) y carbacol en las células principales no esta demostrado concluyentemente. Se ha visto que la incubación de glándulas gástricas aisladas en medios libres de calcio inhiben la secreción de pepsinógeno en

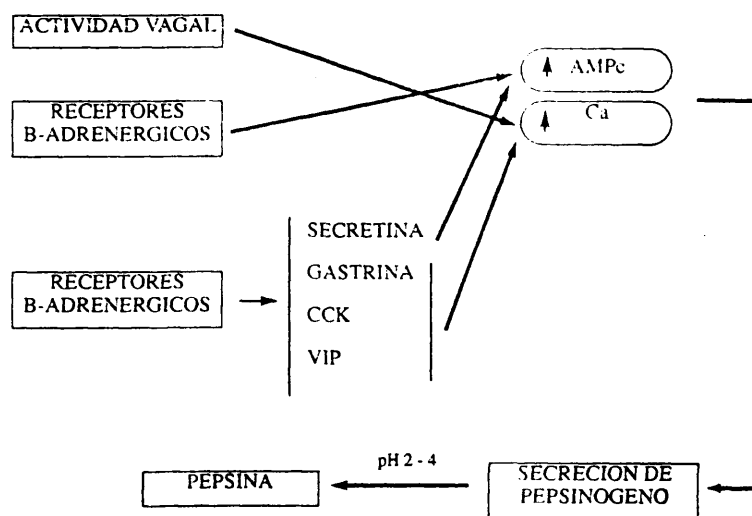
respuesta a colecistoquinina (CCK-Op), carbacol y caerulina (71,77). Esto se podía interpretar como en concordancia con la sugerencia de que el calcio media la respuesta normal. Sin embargo, la incubación de glándulas en medios libres de calcio se ha encontrado que también inhibe la secreción de pepsinógeno estimulada por isoproterenol (71). La última observación plantea la cuestión de si el calcio juega un papel regulativo o quizás sólo permisivo.

Si los niveles fisiológicos de calcio celular fueran verdaderamente determinantes de la secreción se podría esperar encontrar cambios del contenido en calcio en las glándulas en respuesta a la colecistoquinina (CCK-Op) y el carbacol, como se vió en las células acinares pancreáticas (85). Estos cambios no se han visto experimentalmente en glándulas gástricas o células principales aisladas. Sin embargo se han publicado estudios con células principales caninas en los cuales tanto la clorpromazina, un inhibidor de la calmodulina como el N,N-(dietilamino) octil 3,4,5-trimetoxibenzoato (TMB-8), el cual se cree que inhibe la movilización del calcio intracelular, inhiben la liberación de pepsinógeno estimulada por carbacol (72). Por otro lado, el ionóforo de calcio A23187, se ha hallado que estimula la secreción de pepsinógeno en

glándulas gástricas (72), mientras que no se ha demostrado que la estimulación requiera calcio extracelular. Hasta que la acción de la clorpromazina el, TMB-8 y el A23187 pueda ser caracterizada en otros tejidos no podrá deducirse que estos agentes afecten la célula principal gástrica del mismo modo. Una evidencia directa de que el calcio sea movilizado por las células principales en respuesta a secretagogos o A23187 facilitaría mucho una interpretación de estos agentes a lo que se denomina "calcio-agentes".

TABLA III.

TABLA III



1.6.8. MECANISMO SECRETORIO

El mecanismo por el que se libera el pepsinógeno es la exocitosis, habiéndose vistos mecanismos exocíticos por microscopía electrónica en células principales de glándulas gástricas de conejo (84). Helander (91) publicó que, en células gástricas de rata fijadas por perfusión, los gránulos se liberan aisladamente, y no pueden observarse fusiones entre gránulos. Gilbert y Hersey han hallado por el contrario, que las fusiones de gránulos se ven comunmente en glándulas gástricas aisladas, aveces formando grandes cisternas intracelulares (84). Las fusiones entre gránulos son llamadas exocitosis compuestas, y se han descrito en otros tipos de células.

En un cierto número de tejidos se ha visto que para la exocitosis se requiere el calcio; pero la fuente del ion puede ser tanto extracelular, como en las células de origen neural, o intracelular, como en las células de las glándulas exocrinas (92). El papel preciso que juega el calcio no se conoce; pero podría unir la membrana del gránulo a la membrana plasmática interna, iniciando el proceso de fusión (93). En la célula

gástrica principal no hay suficiente evidencia de que se requiera el calcio para la exocitosis; pero bastantes estudios al respecto (71,73,77,80), opinan lo contrario. Es probable que los depositos intracelulares de calcio en las células principales sean suficientes para mantener la secreción de pepsinógeno al menos durante los periodos experimentales empleados en los estudios in vitro.

La tumefacción de las glándulas puede ser un hecho esencial en el proceso exocítico, posiblemente actuando como gatillo de las membranas granular y plasmática (94) o iniciando la "estrusión" de los contenidos granulares. La pérdida de la electrodensidad se ha interpretado en otros sistemas como evidencia de la tumefacción osmótica de los gránulos (95). Se han hecho intentos de interrumpir en el proceso exocítico usando medios hiperosmolares. Algunos tipos celulares son inhibidos por el medio hiperosmolar (94); pero las células gástricas principales, como las células pancreáticas (96), son estimuladas para secretar por el medio hiperosmolar y se ha visto por microscopía electrónica que esta secreción es un proceso exocítico (84).

Se ha sugerido que los cambios en las concentraciones iónicas podrían alterar la osmolaridad de los gránulos, bien acumulándose en los gránulos (94), o alterando la estructura paracristalina de las proteínas en los gránulos (95). Se ha publicado que la ouabaina inhibe la estimulación por 8-bromo AMP, fosfocolina, e hiperosmolaridad; pero no colecistoquinina (CCK-Op) (97). El ionóforo anfotericina inhibe parcialmente todos los secretagogos probados; pero fue más efectiva en la secreción mediada por adenosin mono fosfato cíclico (98). También se ha publicado que la secreción es sensible al pH (89) y la concentración de sodio (97). La sensibilidad iónica estímulo-específica aparente puede ser el resultado de efectos en enzimas específicos de la ruta del adenosin mono fosfato cíclico. Por otro lado, los resultados pueden reflejar mecanismos de transporte de membrana específicos de estímulo.

En resumen la célula gástrica principal parece poseer varios receptores: adrenérgicos, colinérgicos, y dos tipos de receptores péptídicos (secretina y CCK). La estimulación de receptores parece ser mediada al menos por dos mecanismos intracelulares diferentes. Hay evidencia que el adenosin mono fosfato cíclico media las acciones de los agentes adrenérgicos y la secretina, así

como de la fosfocolina. La estimulación por péptidos tipo CCK y agentes colinérgicos no parece ser mediada por el adenosin mono fosfato cíclico. El mecanismo básico para la liberación del pepsinógeno se realiza mediante exocitosis. Sin embargo en la actualidad existen dudas sobre el papel exacto que desempeña el calcio en la secreción, la naturaleza del proceso que lleva a la fusión granular, la liberación de los contenidos granulares, y la significación fisiológica de los receptores que existen en la célula principal. Las respuestas a estas cuestiones requerirá probablemente el desarrollo de técnicas adicionales para aislar células principales y para estudiar la naturaleza y propiedades de los gránulos de pepsinógeno.

1.7. FISIOLOGIA

1.7.1. ESTIMULACION DE LA SECRECION DE PEPSINOGENO EN ANIMALES INTACTOS Y EN EL HOMBRE

En el estómago del mamífero las células pépticas están relacionadas con las células parietales, hasta el extremo de formar uniones estrechas. Sin embargo en muchas circunstancias son capaces de funcionar de modo independiente (Hirschowitz 1976 a,b) (57,99). Así hay circunstancias específicas en que las células pépticas son estimuladas estando las parietales inhibidas o viceversa. Así la inhibición por insulina de la secreción ácida del perro no afecta a la estimulación simultánea hipoglucémico-vagal de las células pépticas. Por otro lado la secretina reduce el ácido y estimula la producción de pepsina tanto en el perro como en el hombre y disminuye la cantidad de ácido y de pepsina en el pollo (Burhol, 1982) (100).

En el caso opuesto la administración de histamina a perros y gatos aumenta fuertemente la secreción ácida a la vez que inhibe la secreción de pepsina. Ambas acciones

son mediadas vía receptores H₂ (Hirschowitz y Hutchinson 1977a (101) ; Hirschowitz, Rentz y Molina, 1981 (102). En las aves el ácido y la pepsina son secretados por una sola célula y es también posible separar las respuestas de los dos productos celulares con ciertos estímulos (Burhol; 1982 (100), sugiriendo diferentes vías de mensajeros específicos para cada producto celular.

Las células pépticas y parietales responden de forma diferente a los estímulos entre diversas especies. Así en el hombre la histamina estimula igualmente el ácido y la pepsina y los antagonistas específicos de los receptores H₂ inhiben igualmente la estimulación de ambos. La gastrina también es un buen estimulante de ambos. Mientras el vago estimula tanto el ácido como la pepsina por la ruta muscarínica solo la secreción de ácido es inhibida por los antagonistas H₂. Los antagonistas H₂ inhiben la secreción ácida independientemente del estímulo que la provoque, pero la secreción péptica es inhibida solamente si es estimulada por histamina. Parece claro que la célula péptica a diferencia de la parietal ni tiene una dependencia absoluta respecto de la histamina, ni es alcanzada por todos los estímulos vía receptor histamínico H₂. Los estómagos humanos responden pobremente a los análogos de la acetilcolina, betamecol, carbacol o metacolina los cuales son potentes estimulantes en el perro y el gato actuando por

la vía muscarínica del receptor M1 Hirschowitz, Fong y Molina, 1983 (102). En perros los antagonistas inhiben no competitivamente la secreción ácida dejando intacta solo la secreción de pepsina estimulada colinérgicamente (Hirschowitz y Molina, 1983 (103,104). La secreción basal tanto de ácido como de pepsina en el hombre es colinérgica y susceptible de ser inhibida por pequeñas dosis de atropina (Hirschowitz, Molina y Ou Tim, 1984 (105).

TABLA IV.

TABLA IV

**DIFERENCIAS DE RESPUESTA DE LA CELULA PARIETAL
Y PRINCIPAL A LOS H2 TRAS ESTIMULACION CON
HISTAMINA GASTRINA Y VAGAL EN EL HOMBRE**

Estimulante	Producto	inhibición por los receptores H2

Histamina _____	acido pepsina _____	acido pepsina _____
Gastrina _____	acido pepsina _____	_____
Vago _____*	acido pepsina _____	acido pepsina _____

* Solo por la ruta muscarinica

1.7.2. INHIBIDORES ESPECIFICOS DE RECEPTORES

A) ATROPINA:

Los inhibidores específicos se comportan bloqueando la secreción de ácido y pepsina estimulada por agonistas colinérgicos. Las acciones de la atropina también definen tanto la secreción basal en el hombre (el perro y el gato no tienen secreción basal), y la estimulación vagal directa del fondo en todas las especies como activas por medio de los receptores muscarínicos. Hirschowitz y cols; 1983, 1984 (104, 105, 106, 107).

B) ANTAGONISTAS H2:

Estos inhiben los efectos de la histamina. Los controles del ácido y la pepsina están menos claros en los sistemas intactos por los efectos cruzados de los antagonistas (p. ej. antagonismo por bloqueo H2 de los efectos de la estimulación gástrica o vagal-colinérgica (Hirschowitz y Hutchinson Sachs, 1973 (108).

TABLA V

TABLA V

INHIBIDORES ESPECIFICOS DE RECEPTORES

ESTIMULACION	PRODUCTO	INHIBICION
Agonistas colinergicos	acido pepsina	Atropina por igual
Histamina	acido pepsina	anti H2 *

* No es bien conocido que los antihistamínicos H2 sólo bloqueen la producción de ácido y pepsina estimulada por histamina en sistemas intactos ya que probablemente inhiban también tras estímulo gastrínico o vagal.

C) SOMATOSTATINA:

La somatostatina inhibe tanto al ácido como a la pepsina mas potentemente cuando actua contra estímulos colinérgicos, menos cuando actua frente a gastrina y apenas frente a histamina (Hirst y cols, 1982 (109).

D) PROSTAGLANDINA E2:

La prostaglandina E2 tiene el orden inverso de potencia (Mihas, Gigson y Hirschowitz, 1976 (110,111,112). Como actuan estos agentes o porque mecanismo son igualmente efectivos en los diversos tipos celulares es todavía desconocido. Posiblemente actuan sobre pasos de segundo mensajero comunes a ambos tipos celulares. Del patrón de antagonismo cabe esperar que la somatostatina actue en las rutas dependientes de Ca^{++} y prostaglandina E2 en las dependientes de AMPc.

TABLA VI

POTENCIA DE OTROS INHIBIDORES DE ACIDO Y PEPSINA

TABLA IV

	frente a estimulo VAGAL	frente a estimulo GASTRINICO	frente a estimulo HISTAMINICO
SOMATOSTATINA ruta del Ca ⁺	+++	++	+
PROSTAGLANDINA E2 ruta del AMPc	+	++	+++

1.8. COMPORTAMIENTO DEL PEPSINOGENO EN ALGUNAS SITUACIONES PATOLOGICAS

A) ULCERA DUODENAL.

En los pacientes de úlcera duodenal (UD) la excreción de pepsina, como la de ácido, es en término medio de 1.5 a 2 veces mayor que en el grupo control (Hirschowitz 1984 (105)). Los varones con UD segregan mas ácido y pepsina por kilogramo de peso que las hembras con UD. El solapamiento entre úlcera duodenal y controles asciende quizás a 50% de UD y 85% de controles. No hay diferencia entre pacientes con UD sangrante, S. de Zollinger-Ellison y los sujetos no ulcerosos en las tasas relativas de secreción de ácido y pepsina (Hirschowitz, 1983 (103); Aly y Emas, 1982 (113), sugiriendo que la hiperplasia gástrica vista en algunos pacientes afecta por igual a todas las células de la mucosa gástrica. Hay pautas que afirman que la secreción de pepsina es mas alta en la úlcera duodenal activa que en la inactiva o cicatrizada (Elder y Smith 1975 (114); Achord 1981 (115)). Aunque otros no han podido confirmarlo (Hirschowitz 1984 (105)). Los intentos de encontrar patrones convenientes o útiles de pepsinas separables



electroforéticamente en jugo gástrico de pacientes con úlcera gástrica o duodenal, gastritis o cancer (Elder y Smith, 1975(114); Samloff 1983 (25); Tailor, 1970(116); Walter Tailor, 1980 (117); Walt, Roberts y Taylor; 1979 (118) no han dado muchos datos concluyentes. El tratamiento de la UD con antagonistas de la pepsina no se ha encontrado útil, especialmente tras la aparición de los antagonistas H2.

En la úlcera gástrica tanto la secreción de pepsina, como la ácida son iguales que en los controles. Tras vagotomía por UD la secreción de pepsinógeno es normal, pero los que tienen úlcera recurrente estan muy proximos a la UD no operada, probablemente por una cirugía incompleta o inadecuada. En la gastritis atrófica tanto la secreción ácida como la de pepsina disminuyen, hasta una virtual ausencia como ocurre en la anemia perniciosa.

Durante los años 40, 50 se valoró la cuantía del pepsinógeno urinario y sérico. No se pudo establecer ninguna relación directa entre la secreción gástrica de pepsina y el pepsinógeno sérico o urinario. En jóvenes reclutas, con alto nivel sérico de pepsinógeno tuvieron una incidencia posterior de UD mucho mayor que la de aquellos con valores normales (Mirsky y cols, 1948 (18), no siendo sin embargo la diferencia suficiente para establecer normas

generales. Los pacientes con UD tienen niveles séricos y urinarios de pepsinógeno significativamente mayores que los controles (Hirschowitz 1953 , 1955 (119,120). La estimulación o inhibición de la secreción gástrica no fue reflejada por los correspondientes niveles séricos y urinarios Hirschowitz, 1955 (120,48). En la anemia perniciosa o tras gastrectomía total, los niveles séricos y urinarios de pepsinógeno son extremadamente bajos; pero no están del todo ausentes indicando otras fuentes de pepsinógeno. En UD tras gastrectomía parcial los niveles fueron mas bajos que en el normal, mientras aquellos con úlcera recurrente tuvieron niveles mas altos.

Con el desarrollo del radioinmunoanálisis se pudo medir el pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II, y ha cobrado interés la posible utilidad clínica de las medidas de pepsinógenos séricos Samloff, 1983 (25).

Como se mencionó antes, el pepsinógeno urinario corresponde al pepsinógeno grupo I salvo en prematuros y en caso de fallo renal con proteinuria, sugiriendo que tanto pepsinógeno grupo I como el pepsinógeno grupo II son filtrados por el riñón. En la mayoría de las personas el pepsinógeno grupo I en orina comprende pepsinógenos identificados electroforéticamente como las fracciones del pepsinógeno grupo I Pg1, Pg2, Pg3, Pg4, Pg5, (Pg 1-5). Sin embargo en algunos sujetos el Pg 5 falta. Este rasgo quizás

ligado HL-A Weitkamp, Towner y May, 1975 (121,122) afecta al 14% de los blancos sin úlcera y a mas del 14% de los negros; pero no se ha encontrado en descendientes de asiáticos orientales (Samloff, 1983) (25).

El pepsinógeno sérico comprende 6 veces mas pepsinógeno grupo I que pepsinógeno grupo II. la mayor cantidad relativa de pepsinógeno grupo II no es sorprendente puesto que el pepsinógeno grupo II no se excreta en la orina. Alrededor de los 2/3 de UD tienen valores de pepsinógeno grupo I mayores que el control (Samloff y cols, 1975) (121). En algunos casos de S. de Zollinger-Ellison se han visto niveles aun mayores (Samloff y cols, 1975) (121). Las ulceras recurrentes tienen mas pepsinógeno grupo I que los pacientes operados de úlcera duodenal con éxito (Samloff y cols, 1975) (121), confirmando otra vez los informes iniciales basados en la actividad proteolítica total Hirschowitz 1955 (120,48). En casos de atrofia fúndica, el pepsinógeno grupo I tiende a desaparecer; por atrofia de las glandulas oxínticas pero, puesto que el antro queda intacto en la mayoria de los pacientes con anemia perniciosa, el pepsinógeno grupo II persiste sin disminuir Samloff, 1982 (123).

En dos familias de pacientes con UD y pepsinógeno grupo I sérico elevado, el 50% de los parientes de primer grado con pepsinógeno grupo I elevado

estaban expuestos a padecer úlcera duodenal, Rotter y cols, 1979 (124), por el contrario aquellos con pepsinógeno grupo I sérico normal no tienen UD. Un nivel elevado de pepsinógeno grupo I podría así servir como marcador para los ulcerosos duodenales, no habiéndose establecido claramente hasta ahora sin embargo correlación con ningún halotipo, grupo sanguíneo u otro posible marcador Walt y cols, 1979 (119); Weitkamp y cols, 1975 (122).

El gradiente de valores séricos de pepsinógeno grupo I en pacientes con enfermedad ulcerosa es parecido al encontrado para la máxima excreción de ácido. En orden creciente los valores medios en pacientes hospitalizados con diversas formas de úlcera peptica es como sigue: (121).

Úlcera gástrica_____	66 microg./l
Úlcera prepilórica_____	102 microg./l
Úlcera duodenal_____	126 microg./l
U.duodenal y gástrica_____	101 microg./l

Los valores medios en pacientes portadores de úlcera duodenal fueron dobles de los hallados en sujetos sanos. Esta diferencia se encontró en todos los

sujetos sin mostrar relación con la edad ni con la duración de la enfermedad. Aproximadamente 2/3 de los pacientes ulcerosos presentan un nivel alto. De los 136 pacientes estudiados ninguno presentó un valor bajo de pepsinógeno grupo I con excepción de tres pacientes portadores de úlcera gástrica.

La frecuencia de distribución del valor de pepsinógeno grupo I mostró una curva bimodal en los pacientes con úlcera duodenal y unimodal en los sujetos sanos. Aunque la causa de la bimodalidad no esta esclarecida, este hallazgo apoya otros por los que se cree que la úlcera duodenal es una enfermedad heterogenea.

B) PEPSINOGENO EN LA GASTRITIS ATROFICA Y ANEMIA PERNICIOSA

La gastritis atrófica severa afecta principalmente las glándulas oxínticas se caracteriza por una pérdida severa de elementos glandulares y por la disminución de la función secretoria gástrica . Algunos de estos pacientes son también portadores de anemia perniciosa pero la lesión histológica es la misma en los casos con y sin anemia.

Los pacientes con anemia perniciosa tienen un nivel muy bajo de pepsinógeno grupo I. En un estudio de 13 de 14 pacientes presentaban un valor inferior a 20 microg./l; el paciente restante tenía un valor de pepsinógeno grupo I de 23 microg./l. El valor medio de los pacientes con anemia perniciosa oscilaba alrededor de la décima parte del valor medio en sujetos normales. Samloff estudió a 62 pacientes con anemia perniciosa y 171 familiares de primer grado para determinar la sensibilidad y especificidad del valor de pepsinógeno grupo I para identificación de gastritis atrófica severa (125). El pepsinógeno grupo I fue inferior a 20 microg./l en 61 de los 62 pacientes con anemia perniciosa y en 21 de los 23 familiares que mostraban una gastritis atrófica muy severa en la biopsia gástrica. Por el contrario ninguno de los 60 familiares con biopsia gástrica normal, y sólo 4 de los 84 con grados menores de gastritis mostraron valores bajos de pepsinógeno grupo I en suero. Por lo tanto se puede concluir que los valores de pepsinógeno grupo I inferiores a 20 microg./l es prácticamente diagnóstico de gastritis atrófica severa (125).

C) PEPSINOGENO EN LA INSUFICIENCIA RENAL

El aclaramiento de pepsinógeno grupo I circulante es realizado en gran parte por el riñon , encontrandose valores elevados en la mayor parte de pacientes con insuficiencia renal. En un estudio el 71 % de pacientes con una urea en sangre superior a 21 mg/ dl poseía valores elevados de pepsinógeno grupo I (126), siendo esta elevación paralela al grado de insuficiencia renal. Por lo tanto es necesario conocer los valores de urea antes de valorar el nivel de pepsinógeno grupo I. En los pacientes con gastritis atrófica , el nivel de pepsinógeno grupo I es bajo incluso en presencia de insuficiencia renal grave , debido a la poca secreción de pepsinógeno grupo I a la circulación.

D) PEPSINOGENO Y LA METAPLASIA INTESTINAL

Se han estudiado los valores de pepsinógeno grupo I en 213 japoneses , 99 procedentes de Akita , Japon y 114 pracedentes de Honolulu , Hawai (126). Las biopsias gástricas tomadas de tres areas distintas por endoscopia fueron evaluadas para mostrar la presencia y severidad de la metaplasia intestinal. Los valores de pepsinógeno grupo I

fueron inferiores a 23 microg./l en 16 (36,4%) de los 44 sujetos presentando metaplasia intestinal en las 3 de las 4 biopsias gástricas correspondiendo al (10.8%), 37 sujetos con metaplasia en dos muestras de la biopsia y en sólo 3 sujetos (2.3%) de 132 con sólo una o ningunas muestra afecta. Por consiguiente , la especificidad de un nivel bajo de pepsinógeno grupo I es alta (96 % en los casos de metaplasia intestinal grave) , pero la sensibilidad es mucho mas baja (36%) . Una explicación lógica para esta menor sensibilidad es la inferior proporción de mucosa oxíntica afectada por el proceso metaplásico.

En un estudio paralelo en Hawai se determinó el nivel de pepsinógeno grupo I en varones japoneses y caucasianos ajustados segun edad. El elevado riesgo de metaplasia intestinal se reflejó en un aumento cuatro veces mayor del nivel de pepsinógeno grupo I entre la población japonesa; 9.3 % de los japoneses y sólo el 2.3 % de los caucasianos tenían valores inferior es a 23 (40) microg./l.

E) PEPSINOGENO HERENCIA Y ULCERA DUODENAL

La evidencia de un factor genético en la patogenésis de la úlcera duodenal incluye: 1) Un aumento del número de enfermos entre los familiares de primer grado de los pacientes ulcerosos; 2) una mayor concordancia de úlcera duodenal en monocigóticos que en dicigóticos; 3) una mayor frecuencia de pacientes del grupo sanguíneo O. De todas maneras el modo de herencia de la enfermedad es incierto ya que su agregación familiar no se ajusta a ningún modelo mendeliano simple. Además apesar de que la úlcera duodenal se encuentre mas frecuentemente entre el grupo O y el no secretor, la asociación es débil, por lo que no es un marcador útil de la diátesis ulcerosa.

Estudios recientes sugieren que el aumento de pepsinógeno grupo I se hereda con un rasgo autosómico dominante y es un marcador subclínico de la enfermedad ulcerosa en familias con una historia importante de úlcera duodenal (127). En dos de éstas familias, todos los miembros con úlcera duodenal clínica (excepto uno portador de una gastrectomía subtotal) tenían valores elevados de pepsinógeno grupo I. Otros miembros de la misma familia sin úlcera duodenal tenían también un pepsinógeno grupo I elevado. Estos individuos presentan probablemente un riesgo mas elevado de úlcera duodenal.

Se ha demostrado un pepsinógeno grupo I elevado en aproximadamente el 50 % de los hijos de individuos con pepsinógeno grupo I elevado; el pepsinógeno grupo I normal en todos los hijos de individuos con normopepsinogenemia I y una mayor transmisión varon a varon de pepsinógeno grupo I elevado . Estos hallazgos apoyan una forma de herencia de tipo autosómico dominante para valores elevados de pepsinógeno grupo I.

Datos preliminares de estudio entre familiares, hermanos y gemelos sugieren que los familiares de pacientes ulcerosos duodenales con pepsinógeno grupo I normal poseen también un pepsinógeno grupo I normal (128). Hay por lo tanto, una gran evidencia de que la úlcera duodenal es una enfermedad genéticamente heterogenea, y de que la predisposición a una posibilidad hiperpepsinogenemia I y úlcera duodenal , se hereda con caracter autosómico dominante.

F) PEPSINOGENO Y S. DE ZOLLINGER-ELLISON

Los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison poseen una masa total de células principales aumentada. Este aumento se refleja por valores superiores de pepsinógeno grupo I (121). En 7 pacientes el valor medio de pepsinógeno grupo I fue de 287 microg./l y en tres el nivel sérico fue mas alto que el encontrado en ninguno de los 77 pacientes con úlcera duodenal.

G) PEPSINOGENO Y ULCERA RECURRENTE POSTOPERATORIA

De 42 pacientes que presentaban síntomas de recurrencia tras diversas operaciones por enfermedad ulcerosa péptica 15 con recurrencia de su úlcera mostraron valores medios de pepsinógeno grupo I de 86 microg./l valor significativamente mayor que el encontrado en los otros 27 sin recurrencia de la úlcera 45 microg./l. Valores de pepsinógeno grupo I superiores a 100 microg./l fueron encontrados en 6 de los 7 pacientes con recurrencia de su úlcera y ninguno de los 10 sujetos con valores inferiores a 28 microg./l mostró recidiva (129).

En otro estudio en el que se incluyeron 113 pacientes con síntomas pépticos postoperatorios de los cuales 40 presentaban una recidiva de su úlcera se compararon los niveles de pepsinógeno grupo I y los estudios de secreción gástrica con el tipo de intervención llevada a cabo (130). Los sujetos portadores de una úlcera postvagotomía y piloroplastia mostraron valores de pepsinógeno grupo I y secreción ácida superiores a los que no tenía úlcera recidivante. Ninguna de las diferencias fue sin embargo estadísticamente significativa. Si fue significativo el incremento de pepsinógeno grupo I y secreción ácida basal y total en los pacientes portadores de úlcera gástrica tras gastrectomía comparando con los pacientes gastrectomizados pero sin recidivas. Por lo tanto los valores de pepsinógeno grupo I nos dan una información semejante a la obtenida con el quimismo gástrico. Valores inferiores a 28 microg./l se obtuvieron sólomente en sujetos sin recurrencias, mientras que los superiores a 100 microg./l se encontraron en 13 de 16 pacientes con úlceras recurrentes.

H) PEPSINOGENO EN RELACION CON LA SECRECION GASTRICA

En un estudio realizado en 120 pacientes (54 con úlcera duodenal, 14 prepilórica, 12 con úlcera gástrica y 40 sin úlcera), el valor de MAO tras el estímulo con Betazole se relaciona de forma significativa con el nivel basal de pepsinógeno grupo I en suero (131,132,133). Los 8 pacientes con un valor sérico de pepsinógeno grupo I inferior a 23 microg./l presentaron una MAO menor a 10 mEq/h, mientras que 29 de 35 pacientes con valores de pepsinógeno grupo I en suero superiores a 114 microg./l presentaron una MAO superior a 40 mEq/h.

Un estudio similar ha demostrado una correlación estadísticamente significativa entre la pepsinógeno grupo I y la MAO en pacientes intervenidos y con recurrencia de sus síntomas (129). Las curvas de regresión diferían, sin embargo, había diferencia en aquellos que presentaban recurrencia de su úlcera de los que no la presentaban.

En pacientes con úlcera recurrente la curva fue paralela a la encontrada en sujetos no operados. En contraste los pacientes sin recurrencia mostraron una marcada desviación hacia la derecha. En éstos últimos, la mayor parte de los cuales habían sufrido una

resección gástrica parcial, los valores de pepsinógeno grupo I eran desproporcionadamente altos al compararlos con los de la MAO. Por ejemplo 8 de 10 pacientes con valores de pepsinógeno grupo I dentro de la normalidad mostraron una MAO inferior a 10 mEq/h. Es posible que los valores bajos de excreción ácida fueran debidos a un artefacto producido por la retrodifusión retrógrada de H⁺ a la mucosa gástrica, pérdidas aumentadas de jugo gástrico por vía entérica, o un aumento de reflujo alcalino duodenal hacia el estomago.

Estos datos reflejan una correlación estadísticamente significativa entre los valores de pepsinógeno grupo I y MAO en pacientes no intervenidos y los intervenidos con úlcera recurrente. Sin embargo debe tenerse en cuenta que el valor de pepsinógeno grupo I no puede predecir el de MAO sobre una base individual. Algunos sujetos con valores de pepsinógeno grupo I dentro de la normalidad presentan unos valores altos de MAO. Por el contrario los menores a 20 microg./l están casi siempre asociados a una MAO baja o a aclorhidria.

I) PEPSINOGENO EN RELACION CON LA GASTRINA

SERICA

Los niveles séricos de gastrina están frecuentemente elevados en pacientes con secreción gástrica severamente disminuida, como en la anemia perniciosa y la gastritis atrófica de sujetos sin operar y en pacientes con hipersecreción gástrica, secundaria a un gastrinoma. Los niveles de pepsinógeno grupo I corresponden al estado morfológico y funcional de la mucosa gástrica. Por lo tanto un hallazgo característico de gastritis atrófica y anemia perniciosa es la elevación del nivel sérico de gastrina y una disminución de pepsinógeno grupo I; mientras que los pacientes con S de Zollinger-Ellison presentan hipergastrinemia e hiperpesinogenemia I.

La atrofia postquirúrgica, al contrario que la gastritis atrófica de glándulas fúndicas de la población en general no esta asociada a un alto nivel sérico de gastrina o a anticuerpos circulantes de células parietales. Así la presencia de gastritis atrófica postoperatoria sólo puede confirmarse por biopsia gástrica o test de secreción de ácido.

**J) PEPSINOGENO EN RELACION CON LA GASTRITIS
ATROFICA EN LOS NO OPERADOS**

La gastritis atrófica fúndica en sujetos no operados se ha encontrado recientemente en asociación a una concentración elevada de pepsinógeno grupo II sérico (pepsinógeno grupo II) y a una baja concentración de pepsinógeno grupo I (PG.I) (133). Estos hallazgos parecen reflejar dos fenómenos morfológicos de la gastritis atrófica, a saber la pérdida de glándulas fúndicas, las cuales segregan pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II (134,135) y su sustitución por glándulas pilóricas metaplásicas, que sólo producen pepsinógeno grupo II (136,137). A causa de este comportamiento discordante de pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II, la razón de pepsinógeno grupo I a pepsinógeno grupo II en suero se ha mostrado útil como marcador de gastritis atrófica en sujetos no operados (133).

K) PEPSINOGENO EN LA GASTRECTOMIA PARCIAL

La resección gástrica parcial por úlcera duodenal se sigue de una alta prevalencia de gastritis atrófica en la mucosa del remanente (137,138,139,140). Esto está asociado a un riesgo aumentado de cáncer gástrico (140), mientras la ausencia de atrofia puede estar asociada a un riesgo elevado de úlcera recurrente (141). La presencia de gastritis atrófica postoperatoria sólo puede confirmarse por biopsia gástrica o test de la secreción de ácido, ya que la gastrina en los pacientes con gastrectomía parcial no está elevada como ocurría en la gastritis atrófica de pacientes sin operar. TABLA VII y VIII.

J) PEPSINOGENO EN RELACION CON LA GASTRITIS

ATROFICA EN LOS NO OPERADOS

La gastritis atrófica fúndica en sujetos no operados se ha encontrado recientemente en asociación a una concentración elevada de pepsinógeno grupo II sérico (pepsinógeno grupo II) y a una baja concentración de pepsinógeno grupo I (PG.I) (133). Estos hallazgos parecen reflejar dos fenómenos morfológicos de la gastritis atrófica, a saber la pérdida de glándulas fúndicas, las cuales segregan pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II (134,135) y su sustitución por glándulas pilóricas metaplásicas, que sólo producen pepsinógeno grupo II (136,137). A causa de este comportamiento discordante de pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II, la razón de pepsinógeno grupo I a pepsinógeno grupo II en suero se ha mostrado útil como marcador de gastritis atrófica en sujetos no operados (133).

K) PEPSINOGENO EN LA GASTRECTOMIA PARCIAL

La resección gástrica parcial por úlcera duodenal se sigue de una alta prevalencia de gastritis atrófica en la mucosa del remanente (137,138,139,140). Esto está asociado a un riesgo aumentado de cáncer gástrico (140), mientras la ausencia de atrofia puede estar asociada a un riesgo elevado de úlcera recurrente (141). La presencia de gastritis atrófica postoperatoria sólo puede confirmarse por biopsia gástrica o test de la secreción de ácido, ya que la gastrina en los pacientes con gastrectomía parcial no está elevada como ocurría en la gastritis atrófica de pacientes sin operar. TABLA VII y VIII.

TABLA VII

**Gast atrófica A. Perniciosa Zollinger-Ellison
sin operar**

niveles séricos	aumentada	aumentada	aumentada
Gastrina			
niveles séricos			
pepsinógeno I	disminuidos	disminuidos	aumentados
Secrecion ácida	disminuida	disminuida	aumentada

TABLA VIII

	Gastrina	papsinógeno
Gastritis atrofica en pacientes operados	disminuida	disminuida
Gastritis atrofica en pacientes no operados	aumentada	disminuida

1.9. CONSIDERACIONES CLINICAS

La determinación de pepsinógeno grupo I en suero por radioinmunoensayo parece ser de valor en un número de enfermedades que afectan al estómago y duodeno proximal. Un valor inferior a 20 microg./l : 1) es altamente específico de gastritis atrófica severa de la mucosa de las glándulas oxínticas 2) es característico de la anemia perniciosa 3) indica aclorhidria o una MAO muy baja 4) excluye el diagnóstico de úlcera duodenal 5) sugiere la existencia de malignidad en los pacientes con úlcera gástrica.

En los pacientes con hipergastrinemia (no portadores de una gastrectomía total) y pepsinógeno grupo I menor de 20 microg./l excluye el diagnóstico de Zollinger-Ellison. Por otro lado la combinación de hipergastrinemia y pepsinógeno grupo I superior a 150 microg./l sugiere este diagnóstico.

Aproximadamente los dos tercios de los pacientes hospitalizados con una úlcera duodenal poseen un pepsinógeno grupo I en suero alrededor de 100 microg./l el tercio restante dentro de la normalidad (28 a 100 microg./l). Al mismo tiempo los que presentan valores mas altos suelen requerir tratamiento quirúrgico mas

frecuentemente que los que presentan valores normales (121). Sin embargo se necesitan estudios mas amplios para determinar la relación entre los valores de pepsinógeno grupo I y la evolución clínica de la enfermedad.

Es de interés el saber que un valor elevado de pepsinógeno grupo I sérico aparentemente es heredado como rasgo autosómico dominante y puede usarse como un marcador subclínico de la enfermedad ulcerosa en familias con historia de úlcera duodenal. Son necesarias mas investigaciones para determinar 1) la prevalencia de la forma autosómica dominante de la enfermedad ulcerosa 2) si las características clínicas difieren de otras formas de úlcera duodenal 3) definición de los factores que convierten una predisposición genética en enfermedad ulcerosa. Por los datos existentes, parece lógico suponer que los estudios de pepsinógeno grupo I probaran ser de valor en estudios genéticos y epidemiológicos referentes a la enfermedad ulcerosa duodenal.

Los estudios realizados en pacientes intervenidos por enfermedad ulcerosa y que presentan síntomas de recidiva, muestran dos hallazgos que sugieren úlcera recidivante: 1) un valor sérico de pepsinógeno grupo I superior a 100 microg./l y 2) una respuesta positiva a la estimulación con betazole (pepsinógeno grupo I sérico a las 2 horas superior al 92% del valor basal). Este segundo

hallazgo posee valor sólo cuando el basal es superior a 28 microg./l. Así mismo su especificidad es alta sólo en aquellos pacientes a los que se les ha practicado una resección gástrica, con o sin vagotomía.

Son hallazgos altamente específicos de ausencia de recidiva ulcerosa en presencia de síntomas postintervención: 1) un pepsinógeno grupo I sérico inferior a 28 microg./l y 2) una respuesta negativa al betazole (pepsinógeno grupo I sérico a las 2 horas inferior al 92 % del valor basal). Esta última respuesta indica así mismo un MAO inferior a 10 mEq/h. Son necesarios mas estudios para determinar la influencia que un determinado grupo de intervención pueda tener a corto plazo sobre los valores séricos de pepsinógeno grupo I basal y tras estimulación con betazole. Es posible que se pueda valorar el éxito acierto de un determinado tipo de intervención en el postoperatorio inmediato observando los cambios producidos en el valor basal de pepsinógeno grupo I o la respuesta negativa al betazole.

La posible utilidad clínica de los valores de pepsinógeno grupo II pueden solamente esbozarse. Los hallazgos iniciales son prometedores ya que parecen mostrar que las diferencias cuantitativas del cociente pepsinógeno grupo I, pepsinógeno grupo II son característicos de distintos procesos.

¿Cual es entonces el valor potencial de la medida de pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II en sangre y orina?. Para el diagnostico de enfermedad gástrica o duodenal, el valor del pepsinógeno grupo I sérico parece limitado, especialmente puesto el test implica un radioinmunoanálisis caro, de improbable realización regular en todos los laboratorios clínicos. Lo mismo puede decirse de la anemia perniciosa y el S.de Zollinger-Ellison, para los cuales estan disponibles test mejores y mas especificos. Del mismo modo para el diagnóstico de la úlcera peptica gástrica duodenal o recurrente postoperatoria, y del cáncer gástrico o gastritis, la endoscopia fibrooptica; aunque mas cara es diagnóstica definitiva. Para el screening de poblaciones quizás para estudios genéticos estrictamente definidos, la medida en sangre y orina de los pepsinógenos y sus variantes puede demostrar su utilidad en un contexto de investigación.

1.10. PEPSINOGENOS DEL SUERO

El mecanismo por el que los pepsinógenos pasan a la circulación desde las células pépticas no esta totalmente descifrado. Una posibilidad sería que los pepsinogenos procedieran de la destrucción de células pépticas y otra que existiese una secreción endocrina (hacia los vasos) al mismo tiempo que exocrina de los pepsinógenos. Cualquiera que sea el mecanismo es imprescindible la entrada del pepsinógeno espacio intercelular : Una vez que el pepsinógeno llega a dicho espacio se producen los siguientes acontecimientos:

1) Los pepsinogenos son transformados rápidamente en pepsina por los acidos existentes en la luz gastrica;

2) Las pepsinas del suero son desnaturalizadas rápida e irreversiblemente a pH sanguíneo. Por lo tanto sólo los pepsinógenos, son estables a pH alcalino, y pueden permanecer en la circulación.

Basandonos en la procedencia conocida del pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II podemos decir que el pepsinógeno grupo I circulante proviene exclusivamente de las células principales y mucosas del cuello de las glandulas oxinticas . Asi mismo el pepsinógeno grupo II

circulante proviene probablemente tanto de las células anteriormente mencionadas como de las células del cardias, pilóricas y de Brunner . De lo que se puede deducir que los niveles de pepsinógeno grupo I nos mostrarían, mas exactamente que los de pepsinógeno grupo II y que los de pepsinógeno total la función y estructura de la mucosa oxíntica.

1.10.1. PEPSINOGENO GRUPO I

Inicialmente se utilizó una preparacion a base de pepsinógeno grupo I aislada en orina por radioinmunoensayo como referencia estandar para determinar los niveles de pepsinógeno grupo I en suero. Mas recientemente , se usó un nuevo estandar obtenido a partir de mucosa gástrica . Este último es 1.75 veces mas reactivo inmunológicamente que la preparación inicial por lo que los niveles de pepsinógeno grupo I actuales son 0.57 veces menores que los obtenidos anteriormente.

En los sujetos normales la distribución del nivel de pepsinógeno grupo I en suero fue determinado en dos amplios grupos de poblacion (121) . Los valores medios en 300 sujetos sanos y 389 pacientes hospitalizados fueron de 63 y 57 microg./l respectivamente . En ambos grupos el valor medio fue mucho mas alto en varones que en hembras

. En el grupo control los valores séricos de pepsinógeno grupo I oscilaron entre 28 y 100 microg./l en el 90 % de los casos . Estos valores se han considerado razonablemente representativos de los máximos y mínimos normales .

En , un 14 % de los pacientes hospitalizados y en un 4% de sujetos sanos el nivel sérico de pepsinógeno grupo I se encontró por debajo del valor mínimo normal . En los primeros la frecuencia de los valores mínimos aumentó con la edad: En el grupo entre los 30 y 49 años el valor de pepsinógeno grupo I fue inferior al mínimo normal en un 4% ; En el de 50 a 69 años en un 20 % ; Y en el de 70 a 79 años en un 30 % . Esta asociación refleja probablemente el conocido aumento de gastritis atrófica con la edad.

La frecuencia de valores elevados de pepsinógeno grupo I en suero fue aproximadamente la misma en los dos grupos : 8% en la población sana y 6 % en los pacientes hospitalizados.

1.10.2. EL PEPSINOGENO II

La cantidad de información que se dispone sobre los niveles séricos de pepsinógeno grupo II y su relación con los del pepsinógeno grupo I es muy limitada Samloff (142). En 56 sujetos normales el promedio de pepsinógeno grupo II en suero (16 microg./l) era aproximadamente 1/5 del valor medio de pepsinógeno grupo I (75 microg./l) o el 17.6% del valor total de pepsinógeno reactivo. El hallazgo de un pepsinógeno grupo I mayor en suero se correlaciona con que es predominante en las glándulas oxínticas (Libman, Samloff) (143). Los valores de pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II en mucosa de glándula oxíntica son respectivamente de 70 y 26 ng/microgramo (143).

En general los valores de pepsinógeno grupo II en suero se elevan en las mismas anomalías que produce una elevación de pepsinógeno grupo I. Sin embargo en algunas enfermedades la relación cuantitativa entre pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II se altera de forma importante. Por ejemplo, en 24 pacientes con ulcus duodenal, los valores promedio de pepsinógeno grupo II constituía el 20.4% del total. La diferencia entre los pacientes controles y los ulcerosos fue pequeña pero estadísticamente significativa. Por otro lado en un grupo

de pacientes con Síndrome de Zollinger-Ellison ambos pepsinógenos estaban elevados pero en estos casos sin embargo el pepsinógeno grupo II representa sólo el 13.1 % del pepsinógeno total, esto es un porcentaje menos significativo que en los pacientes ulcerosos y los controles.

El hecho de que la orina contenga normalmente sólo pepsinógeno grupo I (53) sugirió que los riñones deberían jugar un papel mas importante en el aclaramiento de pepsinógeno grupo I que de pepsinógeno grupo II lo cual viene confirmado por el hallazgo que el pepsinógeno grupo II representa tan sólo el 10 % del total del pepsinógeno sérico en los pacientes con insuficiencia renal grave.

Por el contrario el valor de pepsinógeno grupo II es superior al de pepsinógeno grupo I en los pacientes con anemia perniciosa . En diez de estos enfermos los valores séricos de pepsinógeno grupo II y pepsinógeno grupo I fueron de 10 y 3 microg./l respectivamente. Por lo tanto pepsinógeno grupo II representa el 77 % del pepsinógeno total y el 60 % de pepsinógeno grupo II hallado en sujetos normales. El hecho de que el antro gástrico no se encuentre afectado en los pacientes con anemia perniciosa apoya la hipótesis de que el pepsinógeno grupo II sérico proviene de las glándulas pilóricas. TABLA IX

Otros estudios preliminares sugieren que cuando el pepsinógeno grupo II en suero es superior al 30 % del pepsinógeno inmunoreactivo total existe un cierto grado de gastritis crónica.

Podemos concluir que las variaciones en el porcentaje del pepsinógeno total en cuanto a la cuantía del pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II podrá en un futuro diagnosticar algunas enfermedades gastrointestinales.

TABLA IX

**Porcentaje del valor global
del pepsinógeno grupo II**

Control	17.6 %
Úlcera duodenal	20.4 %
S.Zollinger-Ellison	13.1 %
Anemia perniciosa	77 %
Gastritis crónica	30 %
Insuficiencia renal grave	10 %

1.11. CLASIFICACION DE LAS GASTRITIS.

Se entiende por gastritis la inflamación de la mucosa gástrica rara vez de toda la pared del estómago que puede cursar tanto en forma aguda como crónica. El cuadro clínico de la forma crónica es muy inespecífico y sus límites muy difuminados, lindando, por un extremo, con trastornos neurovegetativos gástricos y por otro, con el ulcus péptico y el cáncer gástrico. En la actualidad el concepto de gastritis es, en rigor, sólo anatomopatológico y únicamente deberá establecerse tal diagnóstico cuando, gracias a la biopsia, se demuestre la presencia de alteraciones inflamatorias en la mucosa gástrica.

La época en que el diagnóstico de esta entidad se apoyaba en el hallazgo de alteraciones de la secreción gástrica, imágenes radiológicas e incluso inspección directa de la mucosa del estómago por medio de la gastroscopia, ha sido superada al demostrarse la notable discordancia existente entre los resultados proporcionados por aquellas exploraciones y las imágenes histopatológicas. El hallazgo de hiperacidez e hipersecreción, por ejemplo, considerados antes como signos indirectos de ciertas formas

clínicas de gastritis, indica simplemente hiperactividad secretora, casi siempre por distonías neurovegetativas o por ulcus duodenales en los que la biópsia gástrica no descubre la menor infiltración inflamatoria de la mucosa, es decir, de gastritis.

La gastroscopia aunque a primera vista parezca sorprendente, muestra discrepancias semejantes. Muchas mucosas hiperémicas, congestivas y de pliegues gruesos, no son gastríticas, sino simples imágenes funcionales de la mucosa gástrica, pues su histología no descubre ningún infiltrado inflamatorio. Sabido es que los estímulos emocionales, la ira, o el miedo, son capaces de provocar por vía vegetativa ostensibles enrojecimientos de la mucosa gástrica, y que la contracción tónica, también funcional, de la muscularis mucosae puede fruncirla, originando la aparición de pliegues prominentes que induzcan a confusión con gastritis hipertrófica. En cambio las imágenes gastroscópicas de gastritis crónica superficial y de gastritis atrófica suelen hallar una confirmación biópsica. En cuanto los resultados que proporciona la interpretación de las imágenes radiológicas son, lógicamente, mucho más falaces todavía que los de la gastroscopia.

Sin embargo, la necesidad de basar el diagnóstico de las gastritis en la histología no deja de tener inconvenientes, por ejemplo no puede pretenderse la realización de una biópsia para diagnosticar una simple gastritis aguda alimenticia que cederá espontáneamente en dos o tres días. Por otra parte, el estómago es una viscera expuesta a infinidad de agresiones, por lo cual nada tiene de particular que casi todo estómago de adulto presente leves lesiones flogósicas, que hay que valorar con suma cautela.

Con frecuencia, además, la gastritis, definida histopatológicamente, es tan solo un proceso acompañante de otra afección, que siempre deberá indagarse. Puede consistir en una enfermedad local gástrica como ulcus, neoplásia o hernia de hiato; vesicular (colelitiasis) o general (anemia perniciosa, cirrosis hepática, sepsis, bronquiectasia infectada). Por eso mismo y en contraste con lo que sucede en la práctica médica en la que se prodiga la mayoría de las veces injustificadamente hay que ser muy parco en sentar el diagnóstico de gastritis y sólo debe establecerse como entidad fundamental aún demostrada histopatológicamente una vez excluida la existencias de las citadas enfermedades y, en especial, del ulcus y del carcinoma. Entretanto es preferible

ser precavido y conformarse con denominaciones provisionales de dispepsia gástrica, que es un termino vago que a nada compromete.

CLASIFICACION

Se han propuesto muchas, segun el criterio clínico, histopatológico o etiológico que se haya preferido, pero, sin embargo, no existe ninguna plenamente satisfactoria. Nosotros usamos una en la participan aspectos clínicos, etiológicos e histopatológicos, que pese a sus inevitables lagunas, cuenta con ciertas ventajas didácticas y prácticas.

Las gastritis agudas se dividen en 1) hemorrágicas y/o erosivas, llamadas también ulcus de "stress", donde lo fundamental es la clínica de hemorragias masivas debidas a múltiples erosiones de la mucosa gástrica, y 2) las no hemorrágicas.

Hablaremos únicamente de las características generales de las gastritis crónicas ya que son las que se producen en el estómago operado con más frecuencia y posteriormente de las características del estómago operado específicamente. TABLA X.

TABLA X

		! exógena simple
!	!	! corrosiva
!	! No hemorrágica	! hematógena
!	! erosiva	! alérgica
! AGUDA !		! flegmonosa
!	!	
!	! hemorrágica	
!	! ulcus stress	
!		
!	!	!
!	!	! superficial
!	!	! fúndica ! atrófica
GASTRITIS!	! primaria	! atrofia gástrica
!	!	!
!	!	! antral
!	!	!
! CRONICA !		
!	!	
!	!	!
!	!	! tumores
!	! secundaria	! ulcus péptico
!	!	! estómago operado
!	!	!
!	!	

1.11.1. GASTRITIS CRONICA.

La inflamación crónica de la mucosa gástrica puede ser forma primaria o acompañarse de otras afecciones gástricas.

Las causas de las gastritis crónicas son mal conocidas y no está demostrado que la gastritis aguda, o la reiteración de episodios agudos, pueda conducir a la cronicidad. El papel del alcohol, tan evidente en la gastritis aguda parece insignificante en la crónica. Tampoco hay pruebas seguras de la responsabilidad del tabaco aunque se halla comunicado la existencia de gastritis en el 40% de los fumadores de más de 20 cigarrillos por día; el tabaco actuaría produciendo una incompetencia pilórica que permitiría el reflujo de bilis al estómago (Read 1973). Según Edwards y Edwards (1973) existe una asociación significativa entre el hábito de beber te muy caliente y la gastritis crónica. No es probable que los medicamentos capaces de originar una gastritis aguda hemorrágica (fenilbutazona, indometazina) tengan nada que ver con la gastritis crónica aunque se sospeche que la ingestión prolongada de aspirinas pueda producirlo.

Cada vez se insiste más sobre la importancia del reflujo biliar en la patogenia de la gastritis crónica. El ácido taurocólico de la bilis que es liposoluble, atraviesa la membrana lipoproteica de las células de la mucosa gástrica y en presencia de jugo ácido, rompe la barrera gástrica. Los hidrogeniones difunden, digieren la mucosa, con liberación de histamina y gastrina que, estimulando la secreción ácida, contribuyen a cerrar un círculo vicioso. El motivo del reflujo biliar obedece a diferentes causas. Se ha sugerido la responsabilidad de una incompetencia pilórica congénita o adquirida, como la que por ejemplo provoca el tabaco (Read, 1973).

Llama la atención el incremento logarítmico de la frecuencia de la gastritis crónica con la edad. Así, los estudios biópsicos en sujetos asintomáticos de Siurala (1969), en Escandinavia y Kimura (1972), en Japon, demuestran que la frecuencia de la misma en la sexta década de la vida alcanza el 80% de la población (20% de gastritis superficial y 60% de gastritis atrófica). Paralelamente se ha comprobado la aparición y progresiva elevación con la edad de anticuerpos organoespecíficos dirigidos contra las células parietales de la mucosa gástrica.

Los pacientes con anticuerpos antigástricos positivos (parietales o factor intrínseco) suelen mostrar una mucosa antral normal y, por lo tanto, una gastrinemia elevada. En cambio en los que carecen de anticuerpos, la mucosa antral está lesionada y la gastrinemia es baja. Esto ha motivado la distinción de dos tipos de gastritis A y B (TABLA XI), cuya génesis podría ser distinta. Hipotéticamente el tipo A sería de patogenia autoinmune y el tipo B de causa química o física (reflujo biliar, aspirina, té caliente etc).

TABLA XI

TIPOS A y B DE LA GASTRITIS CRONICA

	Tipo A	Tipo B
Secreción acida	Aclorhidria	Aclorhidria
Ac contra células parietales	+	-
Anemia perniciosa	Posible	No
Histología del antro	Normal	Gastritis
Gastrinemia basal	Aumentada	Normal
Masa de células G	Aumentada	Disminuida
Relación con la edad	Si	No

1.11.2. CLASIFICACION

Distinguiremos la gastritis fúndica de la antral y nos ocuparemos especialmente de la primera por ser mejor conocida y ser la que se da en el estómago con gastrectomía parcial aunque aquí la causa sería secundaria al reflujo biliopancreático.

1.11.2.1. ANATOMIA PATOLOGICA DE LA GASTRITIS FUNDICA

A) GASTRITIS CRONICA SUPERFICIAL:

Las alteraciones principales consisten en infiltración de la lámina propia por linfocitos y plasmocitos con algunos eosinófilos y neutrófilos. Semejante exudado inflamatorio se localiza en el tercio externo de la mucosa, dentro de la zona foveolar; no ocupa, en cambio, los espacios situados entre las glándulas fúndicas, los cuales ofrecen un aspecto normal. El epitelio de revestimiento puede mostrar irregularidades de las células cilíndricas, con núcleos desnivelados y alguna célula caliciforme. El espesor de la mucosa (de 0.52 a 0.54 mm) no se modifica.

La figura 1 muestra la mucosa normal del fondo gástrico. Epitelio de revestimiento continuo, con fosillas y tubos glandulares de igual profundidad y paralelos; sin infiltrado de sus ejes ni de la lámina propia.

La figura 2 muestra la gastritis crónica superficial (GCS). Epitelio de revestimiento con nucleos desnivelados y alguna célula caliciforme. Fosillas gástricas mas profundas y anchas con tortuosidades en algún punto. Parénquima glandular conservado con alguna célula caliciforme intercalada. Ensanchamiento de la túnica propia en su parte alta e infiltrado por linfocitos, plasmáticas y algun polinuclear (infiltrado superficial). Mucosa de grosor normal. Submucosa y "muscularis mucosae" intactas.

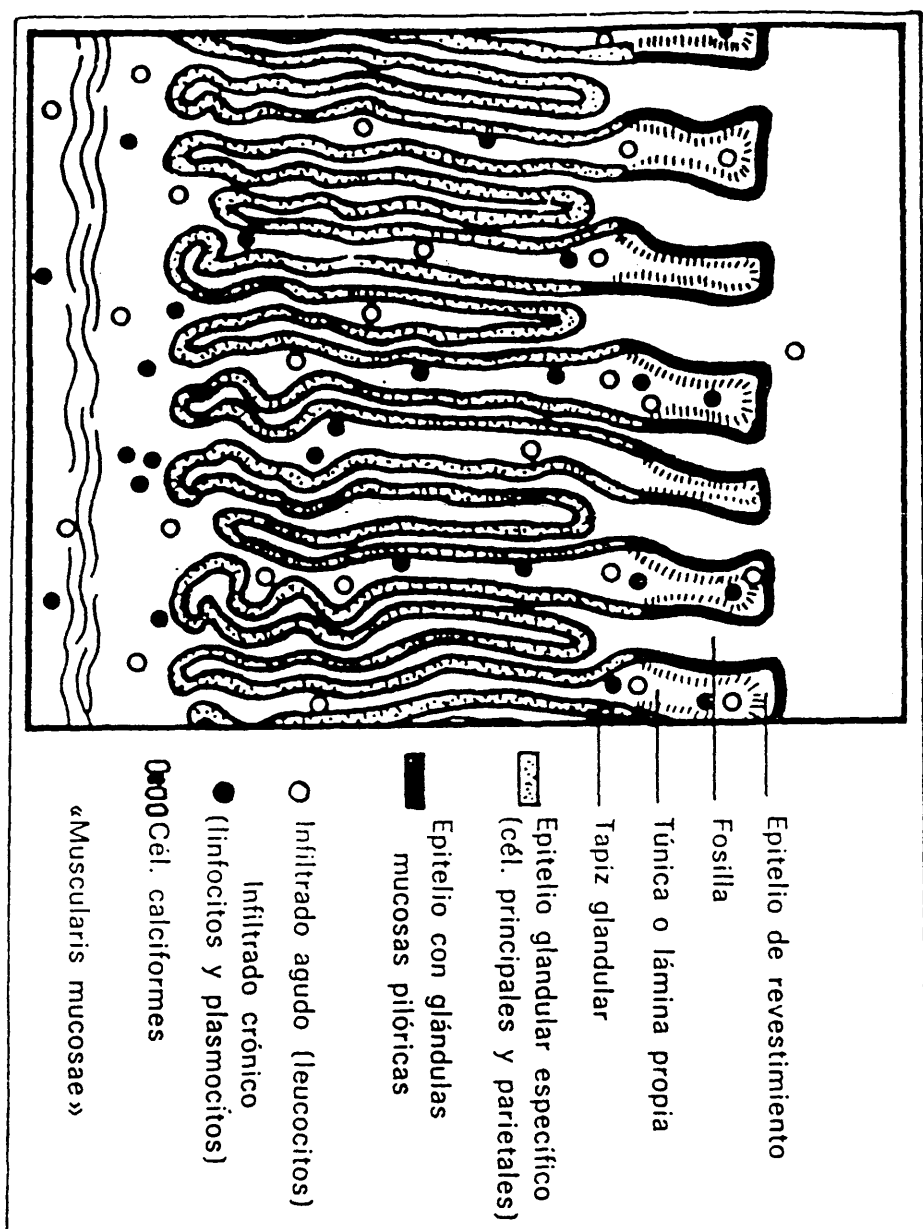


figura nº1

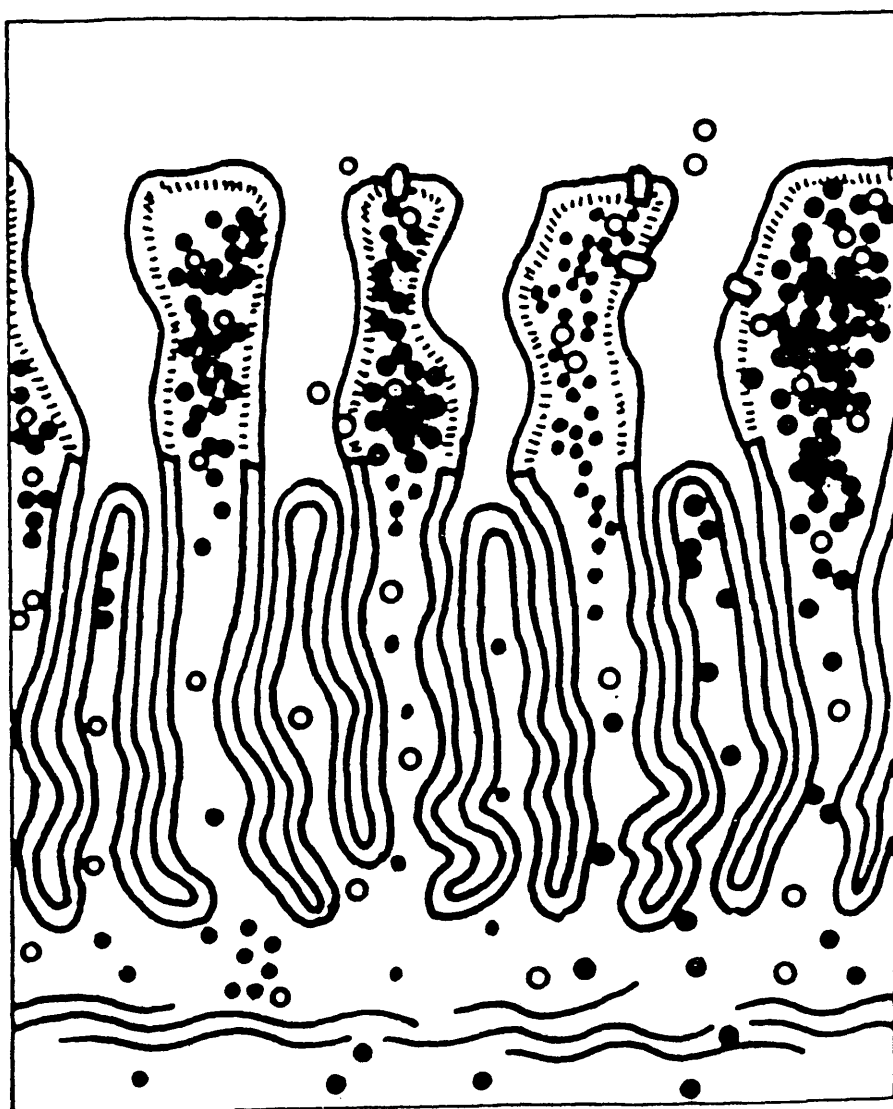


figura N°2

B) GASTRITIS CRONICA ATROFICA:

Los infiltrados inflamatorios invaden toda la extensión de la mucosa gástrica, sin respetar los espacios interglandulares, y son exuberantes. Existen grandes acúmulos de células redondas en especial plasmáticas y los linfocitos llegan a formar folículos linfoides. El epitelio de revestimiento parece muy irregular con núcleos desnivelados de abundantes células caliciformes. Las fosillas gástricas son desiguales, anchas y tortuosas. Muchos tubos glandulares se atrofian por lo cual disminuyen de espesor, y las células principales y parietales están sustituidas por epitelio mucoso y calicular de tipo antral. Quedan grupos de células parietales y principales aislados, formando islotes en la lámina propia. Las citadas alteraciones que experimentan las glándulas gástricas les hacen semejarse a las pilóricas y de ahí el calificativo de metaplasia pilórica. El espesor de la mucosa, según JOFKE, es inferior a 0.47 mm.

Aunque no esté terminantemente demostrado, que la gastritis crónica superficial puede permanecer indefinidamente como tal. Se admite que, con el tiempo, evoluciona hacia la gastritis crónica

profunda o atrófica. En efecto, el proceso infiltrativo adquiriría cada vez mayor envergadura afectando, tras la lámina propia a las glándulas fúndicas con lo cual quedaría plenamente justificada la denominación de gastroadenitis propuesto por Virchow. Posteriormente las glándulas tubulares gástricas se diferenciarían adoptando una morfología que recuerdan a las pilóricas que se atrofiarían.

La figura 3 muestra una gastritis crónica atrófica (GCA). Irregularidad manifiesta del epitelio de revestimiento. Abundante desnivel de sus nucleos y numerosas células calciformes con zonas papiliformes. Fosillas gástricas desiguales, anchas y tortuosas. Tubos glandulares escasos, cortos y estirados. Las células parietales y principales sustituidas por epitelio mucoso y calicilar de tipo antral. Tejido intersticial de la túnica propia ampliado a infiltrado por linfocitos y plasmáticas hasta la profundidad, formando incluso folículos. "Muscularis mucosae" engrosada y disociada.

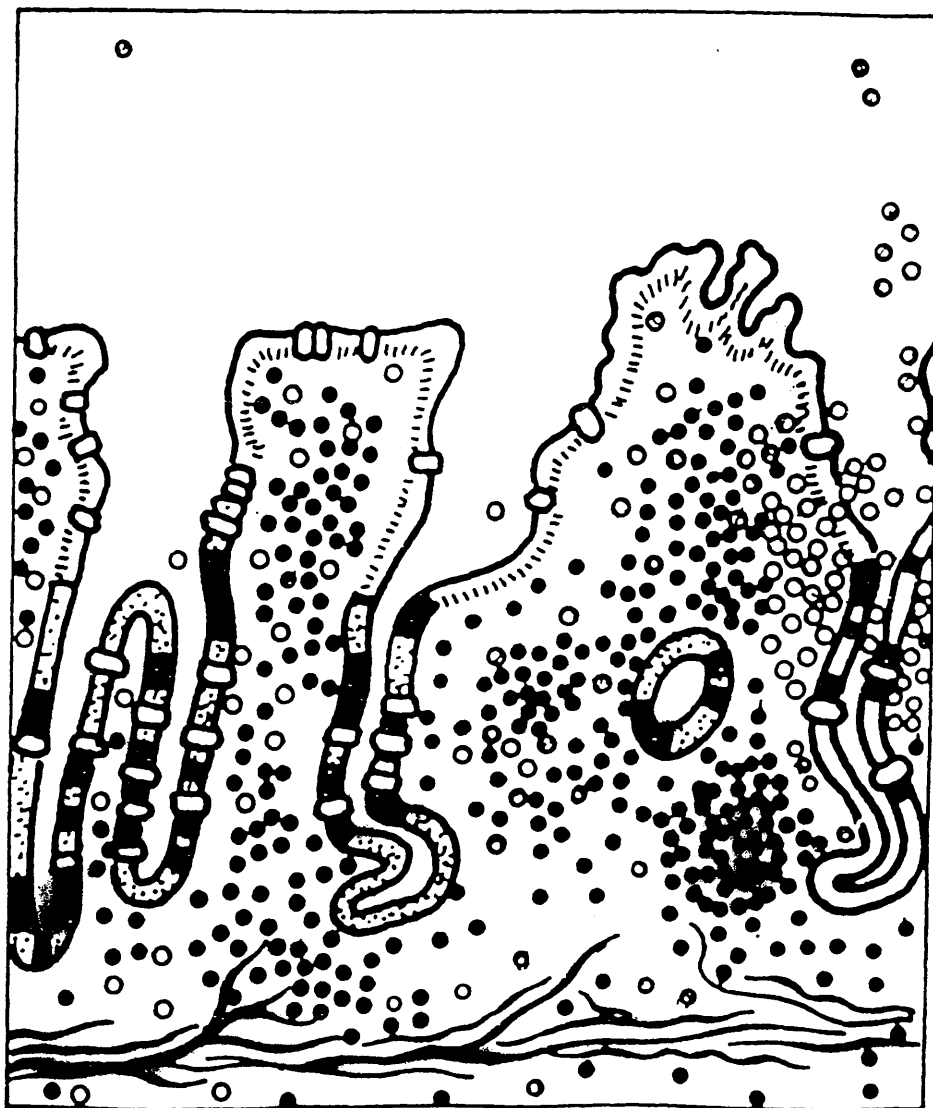


figura N°3

C) ATROFIA GASTRICA:

La característica más importante de la misma es la desaparición irreversible de las glándulas fúndicas. En cambio, apenas existe o no hay reacción inflamatoria de la lámina propia. Resulta muy llamativa la sustitución, parcial o extensa, de la mucosa gástrica por otra de tipo intestinal (enterización de la mucosa gástrica) con criptas y vellosidades limitadas por células capaces de absorber grasas (p.e. ácido oléico y linoléico) y glucosa, con otras caliciformes intercaladas. Las primeras están provistas de un reborde en cepillo parecido a los enterocitos. Además, algunas células secretan gastrina (como las células G) y otras son enterocromafines.

El espesor de la mucosa está muy reducido (hasta 0.34 mm).

1.11.2.2. ANATOMIA PATOLOGICA DE LA GASTRITIS ANTRAL

Mientras que en la gastritis fúndica la mucosa antral esta respetada en la gastritis antral, la inflamación se extiende, al fundus, al antro pilórico. Existe y atrofia glandular con disminución de la masa de células G. Algunos autores (Strickland, 1971) creen que la atrofia fúndica sería "por inactividad" y debida a la falta de gastrina (dotada de efecto trófico sobre la misma) que, como es sabido, se secreta en las células G del antro.

1.11.2.3. FORMA ESPECIAL

GASTRITIS DEL ESTOMAGO OPERADO:

Las características son:

1) Hiperplasia foveolar: Cuando los signos histológicos en los pacientes con gastritis por reflujo, son comparados con aquellos pacientes con antecedentes de cirugía gástrica y asintomáticos, la hiperplasia foveolar aunque no de forma absolutamente específica, aparece como el signo microscópico más fiable de gastritis. La hiperhemia gástrica y la hiperplasia foveolar, regresan después de la cirugía derivativa, lo cual proporciona validez a éstos dos elementos diagnósticos (144).

En general los hallazgos histológicos de lesión son más intensos y frecuentes en la vecindad de la anastomosis, aunque también afectan al resto del estómago.

2) Dilatación quística de las glándulas:
Varios autores (145), han coincidido en señalar la presencia de dilatación quística en las glándulas gástricas en pacientes con gastrectomía parcial de larga evolución, fijándose su frecuencia en un 75%.

Este fenómeno no es raro en pacientes no operados. Nassberg (146) estudia el aspecto cuantitativo, midiendo el tamaño de dicha dilatación. El resultado es que en el Billroth II el diámetro es significativamente mayor que el Billroth I o en un grupo control, interpretándose como un posible resultado final en una severa gastritis química por el reflujo biliopancreático.

Se puede establecer, por tanto, una asociación entre la dilatación quística y el tipo de gastrectomía realizada. No se ha podido dilucidar bien si la dilatación quística sucede por compresión del cuello de las glándulas, por una lesión benigna secundaria a una inflamación curada, o por la proliferación de células gástricas atípicas a este nivel.

En un estudio practicado por Graem, sobre mil pacientes intervenidos veinte años antes, el

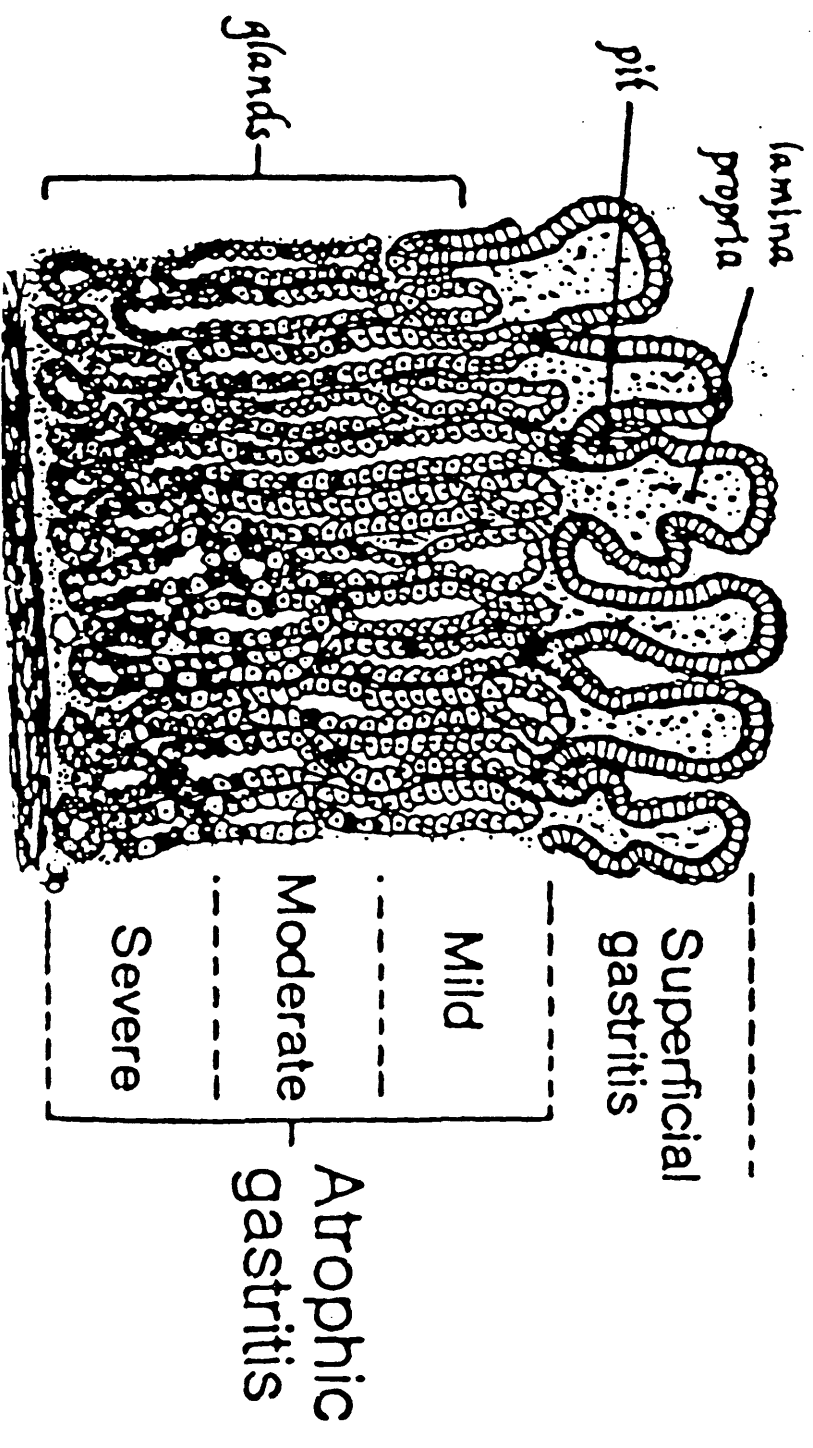
examen histológico reveló que sólo el 7.1% de los casos tenía una mucosa gástrica normal; el resto un 92,9 %, tenía una gastritis crónica atrófica difusa, aunque más marcada en la zona de la anastomosis. El 14.8 % de los pacientes presentaba atíпия epitelial (147).

En casos moderados suceden cambios inflamatorios crónicos, edemas y ulceración de las glandulas mucosas. Se aprecia elongación y apariencia de sacacorchos de las glándulas que se extienden a la muscularis mucosa.

En casos mas severos, se aprecia ulceración gástrica, con exudado y células polimorfonucleares en la superficie mucosa, con un descenso en el número de células parietales y principales.

Si la gastritis atrófica progresa las células mucosas aparecen como grandes células en cáliz, similares a las de la mucosa intestinal. A ésto se le denomina "intestinalización" de la mucosa y es característico de la lesión de larga evolución.

En estudios experimentales (148) se ha podido apreciar una variación de los hallazgos histológicos del estómago expuesto a las sales biliares en función del tiempo, de tal forma que después de un corto periodo de exposición a la bilis, se aprecian lesiones inflamatorias agudas (engrosamiento de la mucosa, aumento de los linfocitos interepiteliales, o de los mastocitos) y sin embargo, con el tiempo y tras una exposición mantenida y continuada, la mucosa aparentemente desarrolla mecanismos adaptativos que tienden a volverla a la normalidad (149).



HIPOTESIS DE TRABAJO

2) HIPOTESIS DE TRABAJO

La resección gástrica parcial por úlcera duodenal se sigue de una alta prevalencia de gastritis atrófica en la mucosa del remanente gástrico (137,138,139,149). Esto está asociado a un riesgo aumentado de cáncer gástrico (140), mientras la ausencia de atrofia puede estar asociada a un riesgo elevado de úlcera recurrente (141). La atrofia post-quirúrgica, al contrario que la gastritis atrófica de glándulas fúndicas en la población general no está asociada a un alto nivel sérico de gastrina o a anticuerpos circulantes a las células parietales. Así la presencia de gastritis atrófica post-operatoria sólo puede confirmarse por biopsia gástrica o test de secreción ácida.

La gastritis atrófica fúndica en sujetos no operados se ha encontrado recientemente en asociación a una concentración elevada de pepsinógeno grupo II sérico (PG II) y a una baja concentración de pepsinógeno grupo I sérico (PG I) (133). Estos hallazgos parecen reflejar dos fenómenos morfológicos de la gastritis atrófica, a saber la pérdida de glándulas fúndicas, las cuales segregan pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II

(134,135) y su sustitución por glandulas pilóricas metaplásicas, que sólo producen pepsinógeno grupo II (135,136). A causa de éste comportamiento discordante del pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II, la relación entre el pepsinógeno grupo I y el pepsinógeno grupo II en suero se ha mostrado útil como marcador de gastritis atrófica en sujetos no operados (133). Pensamos que el pepsinógeno grupo I y el pepsinógeno grupo II séricos puedan servir también como un marcador de casos subclínicos de gastritis atrófica en pacientes con resección gástrica parcial.

Para lo cual se pretende analizar las diferentes alteraciones en la secreción del pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II provocadas por la cirugía, intentando establecer una relación entre los niveles séricos de la enzima y el estado de la mucosa mediante los hallazgos histológicos encontrados.

MATERIAL Y METODOS

3.1. MATERIAL

3.1.1. SUJETOS

Se estudiaron dos tipos de poblaciones:

A) Grupo control:

Se hizo una selección de 12 pacientes voluntarios a los que tras el ayuno nocturno se determinó el pepsinógeno grupo I y grupo II, previo descarte de úlcera duodenal mediante la clínica y la endoscopia.

B) Grupo ulceroso:

La población estudiada fue de 56 pacientes (41 varones, 15 mujeres) a los que previamente a la cirugía se les había diagnosticado de úlcera duodenal mediante gastroscopia y biopsia. La mayoría habían sido tratados previamente con antihistamínicos sin obtener resultados favorables. A todos ellos se les realizó una gastrectomía a lo Billroth II en 38 casos (67.85%) y a

lo Billroth I en 18 casos (32.14%) para tratamiento de su úlcera de duodeno. La media de edad fue de 59 años. El más joven de 37 años y el mayor de 79 años.

Tras el estudio postoperatorio ningún paciente mostró síntomas clínicos de úlcera recurrente y en todos fue la gastroscopia normal macroscópicamente.

Todos los sujetos dieron su consentimiento para el estudio tras serles explicados su naturaleza y propósito.

3.1.2. TOMA DE BIOPSIAS

Las biopsias se obtuvieron mediante endoscopia de las paredes anterior y posterior del remanente, procesadas para microscopía óptica para su estudio siguiendo los criterios de fijación, inclusión y tinción del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas norteamericanas (150). Se clasificaron con mucosa normal, gastritis crónica superficial o gastritis crónica atrófica leve, moderada y severa. Como a cada individuo se le asignó un diagnóstico histológico basado en la puntuación media de todas las biopsias o si dos categorías estaban igualmente representadas, en la más severa.

Se consideró como biopsia normal en la que hay un mínimo componente inflamatorio, cierto edema, y no hay atrofia epitelial.

Se considera biopsia con gastritis crónica superficial (GCS) en la que hay un infiltrado inflamatorio crónico afectando al tercio superior del corion, no existiendo atrofia epitelial.

Se diagnosticó como gastritis crónica atrófica (GCA) cuando existió atrofia epitelial, que se traduce morfológicamente por la presencia de

metaplasia intestinal y/o metaplasia pseudopilórica, independientemente del grado de infiltrado inflamatorio crónico. Dependiendo del grado de infiltrado y atrofia epitelial se clasificaron en leve, moderada, grave (151).

La media del número de biópsias obtenidas en cada paciente fue de 6 (rango de 2-12). El estudio histológico de cada biópsia se clasificó sin conocimiento de los datos serológicos. Los sujetos con biópsias no concordantes fueron asignados a una categoría histológica en base a la media de todas las biópsias y si había 2 categorías igualmente representadas a la más severa.

3.1.3. MUESTRAS DE SANGRE.

Se utilizaron muestras de pacientes tomadas tras el ayuno nocturno. Se utilizó en todas las ocasiones suero. No se han utilizado jamás muestras hemelizadas. Todas las muestras se congelaban a -30 grados centígrados.

3.2. METODOS

3.2.1. TINCION CON HEMATOXILINA EOSINA

Se realizó un estudio morfológico de las biópsias del remanente gástrico mediante microscopia óptica, incluyendose todas ellas en parafina siguiendo la metodología convencional.

3.2.2. RADIOINMUNOANALISIS PARA EL PEPSINOGENO GRUPO I Y GRUPO II SERICO.

3.2.2.1. PRINCIPIOS DEL ANALISIS

El principio del análisis se basa en la competición entre el pepsinógeno grupo I marcado y el pepsinógeno grupo I contenido en standards o especímenes problema para un número fijado y limitado número de sitios de unión de anticuerpos. Tras la incubación, la cantidad de pepsinógeno grupo I marcado normal unido al anticuerpo está relacionado inversamente con la cantidad de pepsinógeno grupo I presente en la muestra. El método adoptado para la separación de las fracciones libres y ligadas esta basado en el uso de un reactivo precipitante en el cual un segundo anticuerpo es pre-precipitado en exceso.

3.2.2.2. REACTIVOS UTILIZADOS

Se utilizaron los de la casa comercial SORIN para el PG.I

Pepsinogeno grupo I marcado con I 125

Pepsinógeno grupo I standar

Suero antipepsinógeno grupo I

Buffer diluyente

Reactivo precipitante

Suero de control

Para el PG.II se utilizaron los de la casa Intercise Diagnostic UCLA Los Angeles California.

Antisuero de conejo al Pepsinógeno grupo II en buffer. Contiene 20 ml. Debe conservarse refrigerado.

Pepsinógeno grupo II marcado con I 125 en buffer. Contiene también 20 ml. Debe guardarse refrigerado.

Estandares de pepsinógeno grupo II. Deben guardarse refrigerados todos los preparados.

A). PEPSINOGENO GRUPO I MARCADO CON I 125

La radioactividad es aproximada a 1.5 microCi (55.5 K bq) por vial.

B). PEPSINOGENO GRUPO I STANDARD

El vial contiene 128 ng de pepsinógeno grupo I, proteínas y conservantes.

Se reconstituyen los contenidos del vial con 2 ml de agua destilada. Para una curva standard se necesitan 500 microlitros. Si el remanente se utilizara para curvas estandar adicionales, debe almacenarse a -20 grados en porciones de 500 microlitros.

**C). SUERO ANTIPEPSINOGENO GRUPO I: REACTIVO
LIOFILIZADO.**

El vial contiene antisuero al pepsinógeno I humano, proteínas y conservantes.

D). BUFFER DILUYENTE: REACTIVO EN SOLUCION

El vial contiene 5ml de buffer concentrado y conservantes. Se diluyen los contenidos del vial hasta 50 ml de agua destilada si se van a usar 100 tubos.

E). REACTIVO PRECIPITANTE

El reactivo contiene 105 ml de suspensión. La botella contiene buffer, polietilen-glicol, segundo anticuerpo y conservantes. El reactivo es estable a 2-8 grados centígrados. Se deja el frasco alcanzar la temperatura ambiente y se mezcla bien moviendolo repetidamente de parte a parte.

F). SUERO CONTROL: REACTIVO LIOFILIZADO

El vial contiene suero humano de referencia ya diluido a 1:10. Se reconstituye el contenido del vial con 1ml de buffer diluyente. El suero control se trata como un suero fresco. Si se quiere almacenar por más tiempo debe ser separado en alícuotas y almacenado bajo congelación profunda.

3.2.2.3. SUEROS DE CONTROL

Nuestras muestras procedían de pacientes sanos a los cuales se congelaba su suero inmediatamente.

3.2.2.4. PROCEDIMIENTO PARA HACER EL ANALISIS

1. PREPARACION DE LOS STANDARS

Se preparan diluciones apropiadas en la solución standard de pepsinógeno I que contiene 64 microg./l usando el buffer diluyente recién preparado.

0.5 ml Std + 0.5 ml buffer ----- Std 6 (32 microg./l)
0.5 ml Std 6 + 0.5 ml buffer diluyente -Std 5 (16 microg./l)
0.5 ml Std 5 + 0.5 ml buffer diluyente -Std 4 (8 microg./l)
0.5 ml Std 4 + 0.5 ml buffer diluyente -Std 3 (4 microg./l)
0.5 ml Std 3 + 0.5 ml buffer diluyente -Std 2 (2 microg./l)
0.5 ml Std 2 + 0.5 ml buffer diluyente -Std 1 (1 microg./l)

El standard del cero se formará con el buffer diluyente.

Para el caso del pepsinógeno grupo II se prepara la curva estandar

Se añaden 200 microlitros a los tubos de especimen.

Se preparan los tubos estandar.

Se añaden 200 microlitros de pepsinógeno grupo II a todos los tubos.

Se añaden 200 microlitros de antisuero a todos los tubos.

Se agitan los tubos en el agitador tipo vortex y se incuban de 2 a 24 horas a temperatura ambiente.

Se centrifugan todos los tubos durante 10 minutos de 1500 a 2000 g.

Posteriormente se aspira el sobrenadante cuidadosamente en todos los tubos.

Se mide la radioactividad de los tubos en un contador gamma durante 1 minuto.

PREPARACION DE LA CURVA ESTANDAR PARA EL
PEPSINOGENO GRUPO II

Se etiquetan por duplicado los tubos S0 a S5.

Se añaden 200 microlitros del estandar cero a los tubos S0 a S4.

Se añaden 200 microlitros del estandar de 200 microg./l a los tubos S4 y S5.

Se diluyen serialmente 200 microgramos por litro del S4 al S1.

Segundo anticuerpo. Antisuero de cabra a la gammaglobulina de conejo en buffer contiene 10 mililitros. Debe guardarse refrigerado.

2. PREPARACION DEL ENSAYO

Se diluyen las muestras del paciente a 1:10 (p.ej 100 microlitros + 900 microlitros) con el buffer diluyente preparado el día que se va a utilizar.

El rango de la curva standard es de 1-32 microg./l. Si la concentración de pepsinógeno I que se espera en la muestra de suero es menor de 10 microg./l, la muestra de suero entonces se diluye a 1:2 en vez de 1:10 (p.ej 200 microlitros + 200 microlitros). Si la concentración de pepsinógeno I que se espera es de más de 320 microg./l, la muestra se debe diluir a menos del décimo (p.ej 1:50).

3. ANALISIS

Se hace a temperatura ambiente y al menos por duplicado. Se mezclan todos los tubos usando un agitador tipo vortex, cubriéndose todos los tubos con una película plástica y dejándola reposar durante 18-24 horas a la temperatura ambiente (20-30 grados centígrados) durante 15 minutos. Posteriormente se centrifuga durante 15 minutos de 1500 a 2500 g.

Se aspira el sobrenadante de todos los tubos, excepto de aquellos para los que se va a medir la actividad total. No hay que manipular el precipitado. Finalmente se mide la radioactividad del precipitado, mediante contador de radiación gamma (ANSR tm Gamma Counter)

3.2.2.5. CALCULO DE LOS RESULTADOS

Se computa la media neta de cuentas para cada grupo de tubos. Se calcula la fracción unida para las muestras y los standards mediante la fórmula general aplicada al radioinmunoanálisis. Metodo de Logit-Log Plot (153).

$$(B/T) \% = \frac{\text{media de cuentas del cero standard} \times 100}{\text{media de cuentas del tubo de actividad total}}$$

Se expresa la media de cuentas para cada standard y cada muestra como porcentaje de la media de cuentas para cada standard y cada muestra como porcentaje de la media de cuentas del cero standard:

$$(B/B^0) \% = \frac{\text{media de cuentas del standard o la muestra}}{\text{media de cuentas del cero standard}}$$

Posteriormente se dibuja en papel normal o semilogaritmico los valores porcentuales de cada standard contra la cantidad de pepsinógeno expresada en microg./l. Se obtiene así la curva de calibración. Se lee la cantidad de pepsinógeno de cada muestra en la curva standar y se multiplican los resultados por el factor de dilución (nomalmente 10).

Por interpolación en la curva de calibración, resulta que la muestra contiene por ejemplo 4.8 microg./l. Como la muestra se ha diluido a 1:10 la concentración sería de 48 microg./l.

3.2.2.6. VALORES ESPERADOS

El rango normal de referencia es de 20-100 microg./l. Estos valores de referencia son sólo indicativos: cada laboratorio debe hacer antes del estudio sus propios valores de referencia. Así mismo los valores normales de referencia por encima de 22 nanogramos por mililitro para el pepsinógeno grupo II no son mas que orientativos y es el propio analista el que tiene que determinar su propio rango normal.

3.2.2.7. CARACTERISTICAS ESPECIFICAS DE RENDIMIENTO

1. ESPECIFICIDAD

En el ensayo no se han observado reacciones cruzadas significativas para las siguientes sustancias a las mayores concentraciones presentes en las muestras de sueros: FSH, LH, TSH, HCG, gastrina humana, glucagon porcino, GH, Proinsulina, insulina, péptido C, Prolactina, según SAMLOFF.

2. SENSIBILIDAD

La sensibilidad para nuestro ensayo, es la cantidad de pepsinógeno humano grupo I capaz de acupar un 5% de la capacidad de unión, y es de 0.8 ± 0.2 microg./l (muestras diluidas a 1:10).

3. PRECISION

La reproductibilidad entre ensayos y dentro del ensayo usando muestras de pacientes pre-diluidas a 1:10.

4. EXACTITUD

Los resultados de otros kits se han probado por los test de recuperación y paralelismo.

3.2.2.8. ESQUEMA DEL ANALISIS

1) Se reconstituyen los reactivos . Se preparan las diluciones standard. Se prediluyen las muestras.

2) Se preparan los tubos de ensayo por duplicado.

3) Se colocan los reactivos de acuerdo con el esquema que dan las casa comerciales.

4) Se incuba toda la noche a temperatura ambiente.

5) Se añade 1 ml de reactivo precipitante a todos los tubos y se mezcla vigorosamente.

6) Se deja reposar unos 15 minutos a temperatura ambiente.

7) Se centrifuga 15 minutos a 1500-2000 g

8) Se elimina el sobrenadante.

9) Se mide la radioactividad del precipitado mediante el contador gamma

3.2.3. TIPOS DE INTERVENCION

Todos los pacientes fueron sometidos a reseccion gastrica parcial a lo Billroth I y Billroth II por ulcera duodenal.

3.2.4. DETERMINACION DE UREA SERICA

En todos los pacientes se determinó la urea en sangre por el método enzimático ultravioleta (testomar Behring) (152) para descartar un aumento de pepsinogeno por falta de eliminacion renal. Se desecharon los pacientes con una urea en sangre de mas de 21 mg/dl. Aunque en los pacientes con gastritis atrofica, el nivel de PG I es bajo incluso en presencia de insuficiencia renal grave, debido a la poca secrecion de PG I a la circulacion.

3.2.5. ANALISIS ESTADISTICO

Se han utilizado dos tipos de métodos estadísticos para tratar los datos obtenidos. El análisis discriminante lineal, y la regresión logística.

A). EL ANALISIS DISCRIMINANTE LINEAL DE FISHER

Mediante éste método se analizan las variables cuantitativas (PG.I, PG.II, Tiempo que lleva intervenido). El paquete estadístico utilizado fue BMDP (programa análisis discriminante lineal de Fisher). El ordenador determinó dos ecuaciones una para la gastritis crónica superficial y otra para la gastritis crónica atrófica, elaborando unos "terminos independientes", para cada categoría anatomopatológica (-20.03036) para la gastritis crónica superficial, y (-19.52048) para la gastritis crónica atrófica, y unos "coeficientes" distintos para cada categoría anatomopatológica (0.2222)

para la gastritis crónica superficial, y (0.16971)
para la gastritis crónica atrófica.

GCS-- $-20.03036 + 0.2222 \cdot PG.I + 1.464 \cdot PG.II + 0.09752 \cdot T.$ Interv.

GCA-- $-19.52048 + 0.16971 \cdot PG.I + 1.576 \cdot PG.II + 0.18528 \cdot T.$ interv.

con estas dos ecuaciones sustituyendo a cada paciente por el valor de las tres variables se obtiene un número. El valor más alto de las dos ecuaciones clasifica la anatomía patológica como probable diagnóstico serológico mediante la determinación de pepsinógeno. TABLA XII.

TABLA XII

clasificación por biopsia	sujetos (número)	clasificación por el pepsinógeno sérico	
		gastritis superficial	gastritis atrófica
gastritis superficial	15	12	3
gastritis atrófica	41	9	32

Sensibilidad: 32/41= 0.78

Especificidad: 12/15= 0.8

Valor predictivo positivo: 32/35= 0.91

Esto equivale decir que mediante éste procedimiento existe un nivel de aciertos del 80% para la gastritis crónica superficial y un 78% para la gastritis crónica atrófica, en total un 78.6%.

1). SENSIBILIDAD:

El porcentaje de pacientes que padecen la entidad que son diagnosticados correctamente como tales por el test en éste caso la entidad es la gastritis atrófica y el test la determinación de pepsinógeno I y II.

$$32/41 = 0.78$$

2). ESPECIFICIDAD:

Porcentaje de pacientes que no padecen la entidad que son diagnosticados como tales.

$$12/15 = 0.8$$

3). VALOR POSITIVO PREDICTIVO:

Son los casos de gastritis crónica atrófica diagnosticados correctamente (32), partido por el total de casos detectados de gastritis crónica atrófica (35).

$$32/35 = 0.91$$

B). REGRESION LOGISTICA

El paquete estadístico utilizado fue el B.M.D.P. (Biomedical computer programs P-series. Berkeley: Universidad de California. El programa ha sido el de regresión logística.

Mediante éste método se pueden analizar tanto variables cuantitativas (PG.I, PG.II, T.Operc., edad) como variables cualitativas como el (sexo).

Este programa ha seleccionado un punto de corte apartir del cual existen las mayores probabilidades de diagnosticar bien ambas posibilidades anatomo-patológicas gastritis cronica superficial (GCS)

y gastritis crónica atrófica (GCA). El programa calcula la probabilidad de que un paciente tenga GCS ó GCA condicionada a las variables (cuantitativas + cualitativas) mediante las ecuaciones:

$$p \text{ GCS/PG.I,PG.II,edad,sexo,t.inter.} = \frac{e^{a+b}}{1 + e^{a+b}}$$

$$p \text{ GCA/PG.I,PG.II,edad,sexo,t.inter.} = 1 - \frac{e^{a+b}}{1 + e^{a+b}}$$

Como resultado de la ecuación lo comparo con el punto de corte (0.35), si el resultado de las ecuaciones es mayor que éste número se adscribe a la categoría de GCS, y si es menor a la categoría de GCA. De ésta manera se obtienen unos resultados del 73.33% de aciertos para la GCS, y

un 82.93% para la GCA, y una probabilidad global del 80.36%.

Los valores discriminantes fueron generados por ordenador utilizando programas establecidos y usados para determinar las expresiones de PG I y PG II que mejor distinguían sujetos con gastritis crónica atrofica de aquellos con mucosa normal en el remanente o gastritis crónica superficial. La significación de las diferencias entre los valores medios se determinó por el método de la t de Student, para muestras no apareadas.



RESULTADOS

4.- RESULTADOS

Se hizo un análisis de cada una de las variables cualitativas y cuantitativas y se buscó su posible relación entre ellas.

4.1. PEPSINOGENO GRUPO I Y GRUPO II E HISTOLOGIA DE LA MUCOSA GASTRICA

En los pacientes con gastritis crónica superficial (GCS) el pepsinógeno grupo I (PG I) fluctuó entre 24.94 y 98.2 encontrándose 15 pacientes en este grupo (tabla XIV). Los niveles de pepsinógeno grupo I (PG I) que mas se repitieron varían entre 44 y 84 para la gastritis crónica superficial (GCS) (Tabla XV), encontrándose la mayor cantidad de casos entre 74 y 84 microg/l respectivamente (grafico 21). Los niveles de pepsinógeno grupo I (PG I) para la gastritis crónica atrófica (GCA) fueron de (49.03 ± 3.2) (tabla XVI) encontrándose 14.6 microg/l como valor mínimo y 114.62 como valor máximo. Hubo 41 casos de gastritis crónica atrófica. Los niveles de pepsinógeno grupo I que mas se repitieron oscilaron entre 34 y 54 microg/l en 18 ocasiones (Tabla XVII) encontrándose la máxima frecuencia entre 34-44 microg/l (Gráfico n°22).

Encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de pepsinógeno grupo I en los pacientes con gastritis crónica superficial (66 ± 4.8) y los pacientes con gastritis crónica atrófica (49.03 ± 3.2) para una $P < 0.01$. (Tabla XVIII), (gráfico N°23), (gráfico n°1).

Los niveles de pepsinógeno grupo II para la gastritis crónica superficial, oscilaron entre 10.74 y 24.71 siendo la media de 16.22 (Tabla XIX), así mismo las cifras que mas se repitieron oscilaron entre 10 y 20 microg/l (Tabla XX), siendo entre 10 y 15 microg/l lo mas frecuente (Gráfico n° 24).

Los niveles de pepsinógeno grupo II para la gastritis crónica atrófica fueron de (17.46 ± 0.55) de media y oscilaron entre 6.7 ± 0.55 de mínima y 27.01 de máxima (Tabla XXI), prácticamente todos los valores oscilaron entre 11 y 21 microg/l (tabla XXII) correspondiendo a los niveles mas frecuentes entre 16 y 21 microg/l (Gráfico N°25). Hubo diferencia aunque no significativa estadísticamente entre los niveles de pepsinógeno grupo II para la gastritis crónica superficial (16.22 ± 0.85), y los de la gastritis crónica atrófica (17.46 ± 0.55) (Tabla XXIII), (Gráfico N° 2), (Gráfico N° 26). Estos valores ligeramente mas elevados que el grupo

control (14.67 ± 1.51) quizás se puedan explicar por la mayor metaplasia pseudopilórica encontrada en el remanente gástrico la cual produce exclusivamente pepsinógeno grupo II. (Gráfico N° 20), a pesar de la menor cantidad de células principales como consecuencia de la gastrectomía.

Hubo diferencia en los niveles de pepsinógeno grupo I aunque no significativa estadísticamente entre los pacientes con la mucosa con gastritis crónica superficial (66.1 ± 4.85) y los pacientes con gastritis crónica atrófica leve (63.15 ± 4.40) (Tabla XXIV), (Gráfico N° 27) (grafico n°3). En los niveles de pepsinógeno grupo II tampoco hubo diferencias significativas fue de (16.22 ± 0.85) y (16.32 ± 0.70) para la gastritis crónica superficial y la gastritis crónica atrófica leve respectivamente (Tabla XXV), (Gráfico N° 28), (grafico n°4).

Se encontró una diferencia significativa estadísticamente para una ($P < 0.05$) en el pepsinógeno grupo I entre los pacientes con gastritis crónica atrófica leve (63.15 ± 4.40) y los pacientes con gastritis crónica atrófica moderada (46.59 ± 5.3) (Tabla XXVI), (Gráfico N° 29), (grafico n°5). Así mismo también hubo diferencia entre este mismo grupo de pacientes para el pepsinógeno grupo II aunque no significativo 16.32 microg./l para la gastritis crónica atrófica leve y 18.13 microg./l para la

gastritis crónica atrófica moderada (Tabla XXVII), (Gráfico N° 30), (Gráfico n°6).

Entre gastritis crónica atrófica moderada y gastritis crónica atrófica severa hubo diferencias para el pepsinógeno grupo I aunque no significativas estadísticamente siendo (46.59 ± 5.30) y (39.73 ± 5.03) respectivamente (Tabla XXVIII) (Gráfico N° 31) (gráfico n°7). Así mismo hubo diferencias para el pepsinógeno grupo II siendo (18.13 ± 0.88) para la gastritis crónica atrófica moderada y (17.51 ± 1.18) para la gastritis crónica atrófica severa (Tabla XXIX), (Gráfico N° 32), (Gráfico n°8).

Las concentraciones medias de pepsinógeno grupo I sérico en sujetos con gastritis crónica atrófica disminuyeron progresivamente con la severidad creciente del daño mucoso (Tablas XXX,XXXI,XXXII). Los valores fueron 63.15 ± 4.40 , 46.59 ± 5.30 , 39.73 ± 5.03 microgramos/litro respectivamente en sujetos con gastritis crónica atrófica leve, moderada, severa del remanente gástrico (tabla XXXIII), (gráfico n°9). En contraste las concentraciones séricas de PG II estaban elevadas significativamente en cada categoría histológica con respecto a los pacientes control (14.67 microg/l) y no estaban relacionadas con la severidad del daño mucoso. Los valores en orden de severidad creciente de la gastritis

crónica atrófica fueron de 16.32 ± 0.70 , 18.13 ± 0.88 , 17.51 ± 1.18 microgramos/litro respectivamente (Tablas XXXIV, XXXV, XXXVI y XXXVII), (Gráfico nº 10).

Así asumiendo la caída progresiva en el pepsinógeno grupo I sérico y el ascenso o la persistencia del pepsinógeno grupo II sérico el cociente del pepsinógeno grupo I y grupo II sérico (PGI/PGII) se encontró inversamente relacionado con la severidad del daño mucoso. El cociente fue de 4.02 ± 0.44 , en sujetos con afección leve, 2.67 ± 0.34 para los pacientes con afección moderada, y 2.053 ± 0.44 en los pacientes con gastritis crónica atrófica severa (Tablas XXXVIII, XXXIX, XL, XLI) (gráfico nº11).

El cociente PGI/PGII en los pacientes con gastritis crónica superficial fue de 4.22 (Tabla XLII, XLIII) (Gráfico Nº 33).

El cociente medio de todos los sujetos con gastritis crónica atrófica fue de 2.99 ± 0.24 (Tabla XLIV, XLV) (Gráfico Nº 34), significativamente menor ($P < 0.05$) que el valor de 4.22 ± 0.39 en los sujetos con gastritis crónica superficial (Tabla XLVI) (Gráfico Nº 35) (Gráficos nº 12, 13).

No hemos encontrado diferencias significativas entre los dos tipos de cirugía y los niveles séricos de pepsinógeno grupo I (53.52, 53.76) para las operaciones Billroth II, y Billroth I respectivamente (Tabla XLVII). Tampoco se ha encontrado diferencia en los niveles séricos de pepsinógeno grupo II y el tipo de intervención realizada (Tabla XLVIII). En el cociente (PGI/PGII) tampoco ha habido diferencias en los dos tipos de intervención (Tabla XLIX). En resumen no hemos encontrado cambios significativos según el tipo de intervención y los niveles de pepsinógeno grupo I, pepsinógeno grupo II, y su cociente (Tabla L).

4.2. EDAD Y SEXO:

La media de nuestros pacientes fue de 59 años oscilando entre 37 años de mínima de edad y 79 años de máxima (Tabla LI). Las edades mas frecuentes (Tabla LII) estuvieron comprendidas entre 47 y 67 años (Tabla LIII), siendo la década mas frecuente entre los 57 años y 67 (Gráfico n° 14).

No hubo diferencias significativas entre la edad y los pacientes que tenían gastritis crónica superficial (Tabla LIV) y los que tenían gastritis crónica atrófica (Tabla LV). Pero al analizar las tablas de frecuencia se observa la mayor frecuencia de la gastritis crónica atrófica en décadas altas de la vida entre 60 y 70 años (Tabla LVI) frente a 47 y 57 años (Tabla 57) en la gastritis crónica superficial (Gráficos 15, 16, 17).

Hubo una predominancia de varones estadísticamente significativa siendo 41 varones frente a 15 hembras. 73.21% y 26.78% respectivamente (Tabla LVIII) (Gráficos N° 18, 19), lo que nos hace pensar en la mayor frecuencia de la enfermedad ulcerosa péptica de los varones. La media de pepsinógeno grupo I para los varones fue de 52.22 microg./l encontrándose el valor mínimo de 14.6 y

máximo de 98.8 (Tabla LIX). Las edades mas frecuentes fueron entre 34 y 54 años (Tabla LX), siendo la década mas frecuente entre 44 y 54 (Gráfico N° 36).

En las mujeres la media de pepsinógeno grupo I sérico fue de 57.35 microg./l encontrandose un valor mínimo de 15.38 y máximo de 114.62 (Tabla LXI). Las edades más frecuentes oscilaron entre 25 y 65 años (Tabla LXII) (Gráfico N° 37).

En resumen no se ha visto una diferencia en los valores de pepsinógeno grupo I de varones frente a mujeres (Tabla LXIII), (Gráfico N° 38).

El pepsinógeno grupo II en los varones osciló entre 6.7 y 27.01 siendo la media de 17.56 frente a mujeres que varió entre 10.74 y 18.63 teniendo de media 15.95 (Tabla LXIV) siendo estadísticamente significativo $P < 0.001$ (Gráfico N° 39).

4.3 TIEMPO DE INTERVENCION

El tiempo que el paciente lleva intervenido hasta que se le hizo la biópsia fue de media 9 años y varió entre 2 y 39 años (Tabla LXV), siendo entre 2 y 12 años los años mas frecuentes (Gráfico N° 40). Analizamos si existe relación los años de intervención y la aparición de gastritis. Así para la gastritis crónica superficial la media de años fue de 2.93 teniendo un rango entre 2 y 6 años (Tablas LXVI, LXVII) y la moda fue entre 2 y 3 años (Gráfico N° 41).

Los pacientes con gastritis crónica atrófica llevaban una media de 12 años y su rango varió entre 2 y 39 años (Tabla LXVIII), media bastante superior a la de la gastritis crónica superficial aunque haciendo la tabla correspondiente (Tabla LXIX) se ve que la mayoría de los pacientes se encuentran entre 2 y 7 años (Gráfico N° 42).

Las diferencias entre la gastritis crónica superficial y gastritis crónica atrófica (Tabla LXX) fue de 2.9 y 12 años respectivamente habiendo una significación estadística para una ($P < 0.001$). Esto se puede explicar quizás por la mayor severidad de la gastritis en relación al tiempo que lleva operado (Gráfico N° 43).

Así mismo se ha encontrado relación entre la gastritis, tiempo de intervención, niveles de pepsinógeno y de su cociente. Se constató que los niveles de pepsinógeno grupo I descienden cuanto mas tiempo lleva intervenido, así como estos niveles son menores cuanto mas gastritis crónica atrófica tenga el paciente. El cociente entre los pepsinógenos disminuye como expresión de la pérdida de glandulas fúndicas (atrofia del epitelio) y la persistencia o elevación del pepsinógeno grupo II posiblemente por la metaplasia pseudopilórica encontrada en la mayoría de las preparaciones (Tabla LXXI).

4.4. ANALISIS DE LA FUNCION DISCRIMINATIVA:

4.4.1. ANALISIS DISCRIMINANTE LINEAL DE FISHER

El análisis discriminante lineal de Fisher elaboró unos términos independientes (-20.03036), y (-19.52048) para la gastritis crónica superficial y atrófica respectivamente así como unos coeficientes los cuales multiplicados por las variables cuantitativas (pepsinógeno grupo I, pepsinógeno grupo II, tiempo de intervención) clasifican las gastritis del remanente. El valor discriminante obtenido con esta combinación tiene una sensibilidad del 0.78 % una especificidad de 0.8 %, y un valor predictivo positivo del 0.91 % para la gastritis atrófica del remanente gástrico TABLA XII.

TABLA XII

clasificación por biópsia	sujetos (número)	clasificación por el pepsinógeno sérico	
		gastritis superficial	gastritis atrófica
gastritis superficial	15	12	3
gastritis atrófica	41	9	32

Sensibilidad: $32/41 = 0.78$

Especificidad: $12/15 = 0.8$

Valor predictivo positivo: $32/35 = 0.91$

Valor discriminante:

Se determinó mediante dos ecuaciones con tres variables cuantitativas las cuales se sustituyeron por sus valores y clasificandose el paciente segun sea su valor resultante colocandose en GCS o GCA segun sea su máximo valor. Así si para un paciente al hacer las dos ecuaciones sale mayor en una de ellas queda clasificado en esa categoría.

GCS $-20.03036+0.2222 \text{ PG.I}+1.464 \text{ PG.II}+0.097 \text{ Tiempo Interv.}$

GCA $-19.52048+0.16971 \text{ PG.I}+1.576 \text{ PG.II}+0.18528 \text{ Tiempo Interv}$

4.4.2. METODO DE REGRESION LOGISTICA

Mediante el método de Regresión Logístico que tiene en cuenta las variables cuantitativas y cualitativas (edad, sexo) asigna unos "puntos de corte" 0.37 hay una probabilidad de acertar el diagnostico de GCS del 73.33 % y un 82.93 % para la GCA.

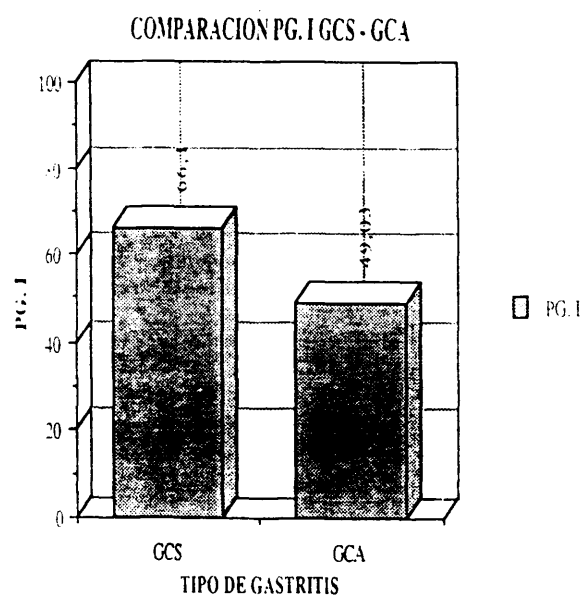


GRAFICO 1

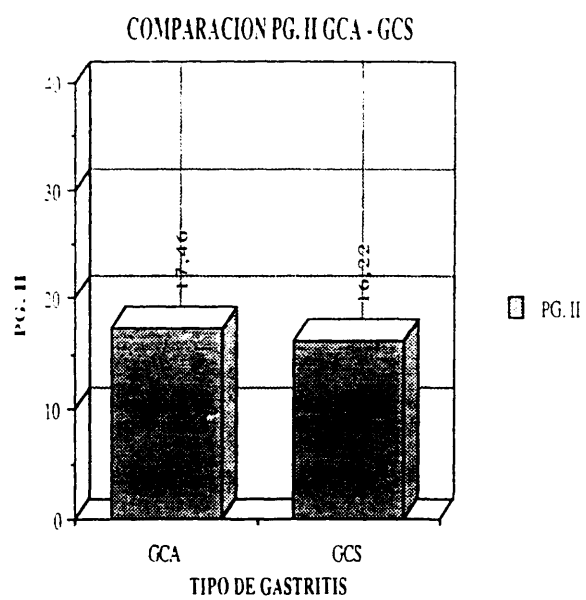


GRAFICO 2

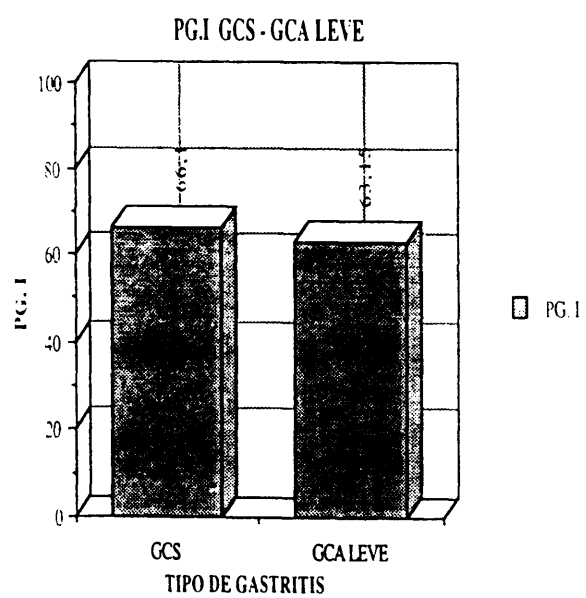


GRAFICO 3

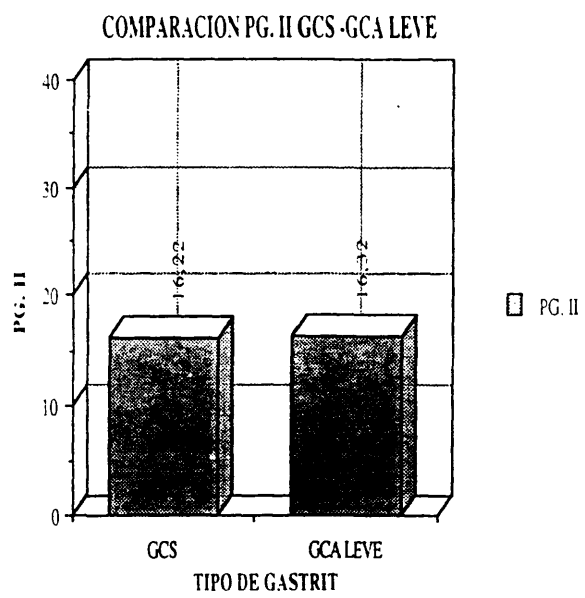


GRAFICO 4

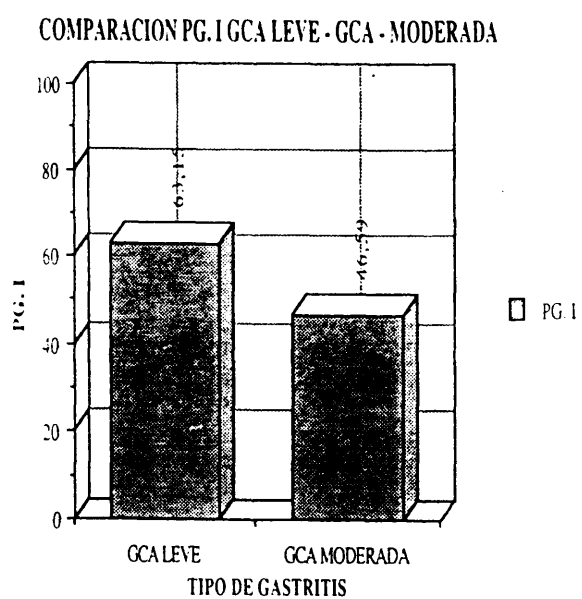


GRAFICO 5

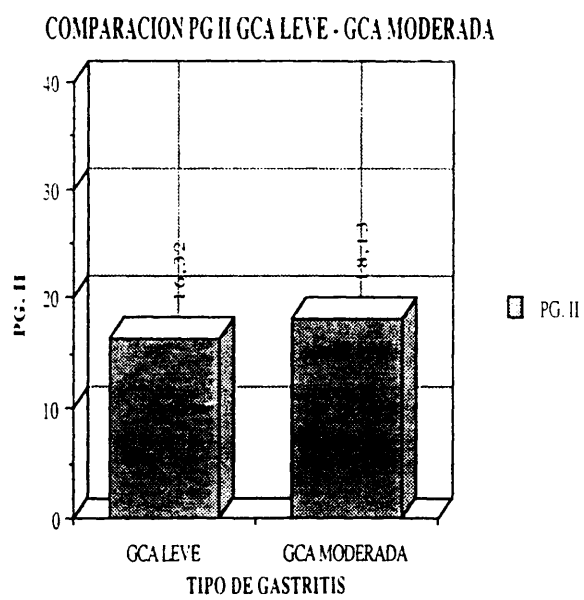


GRAFICO 6

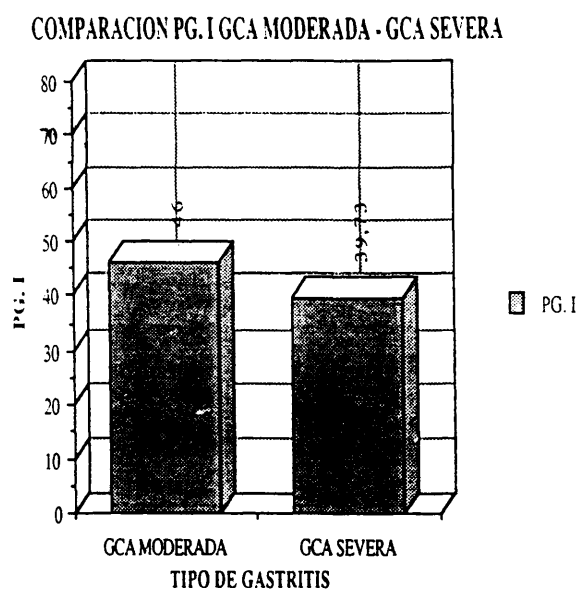


GRAFICO 7

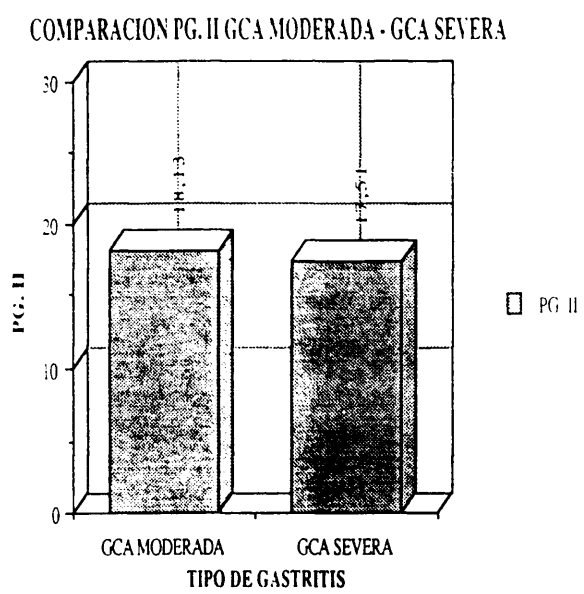


GRAFICO 8

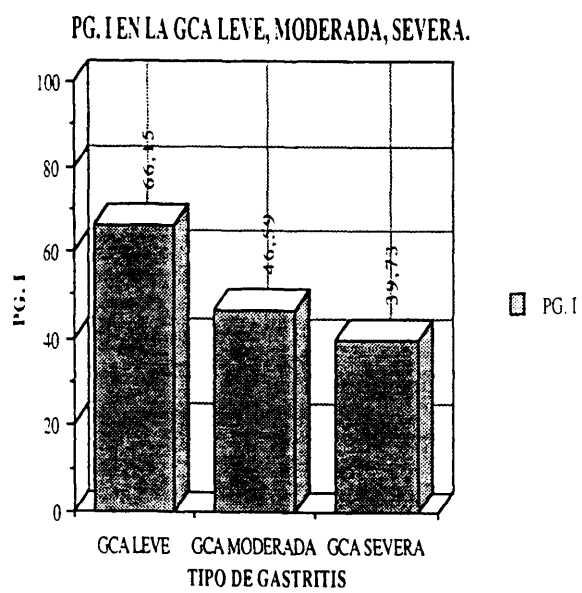


GRAFICO 9

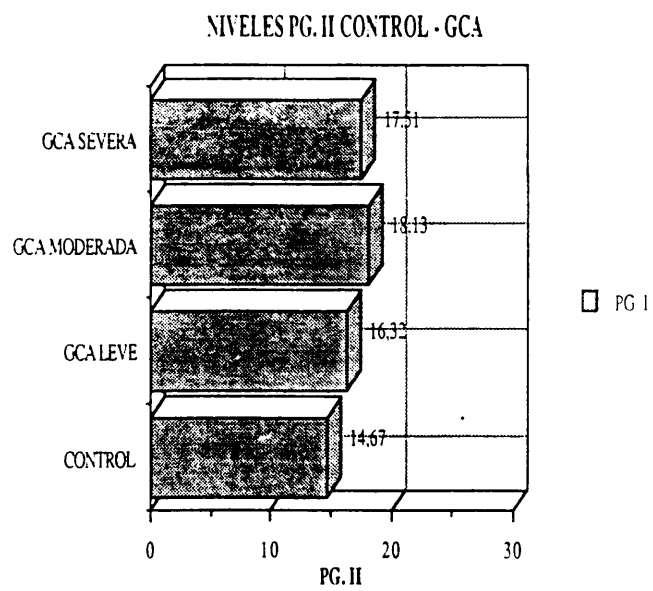


GRAFICO 10

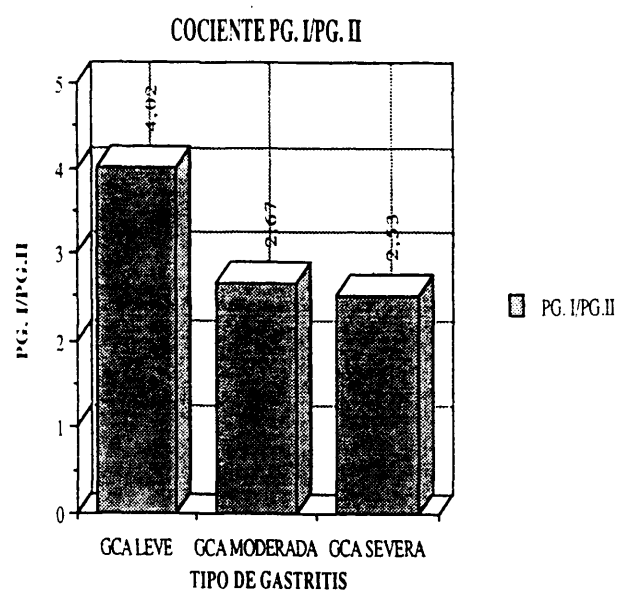


GRAFICO 11

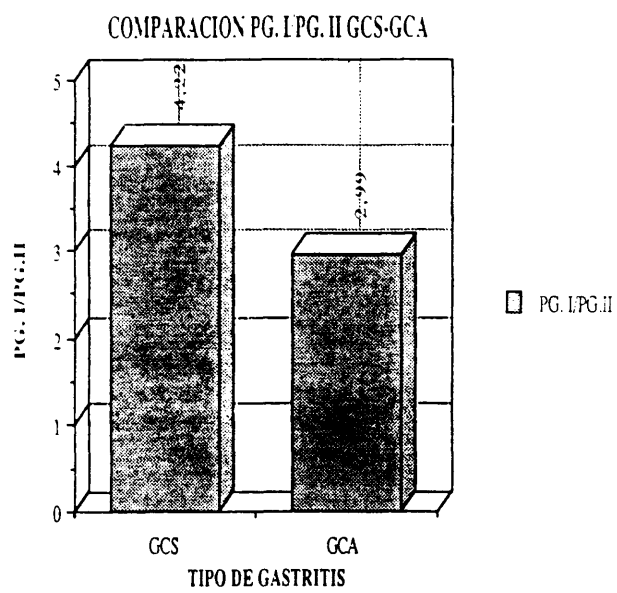


GRAFICO 12

COMPARACION PG. I/ PG. II GCS, GCA (LEVE, MODERADA, SEVERA)

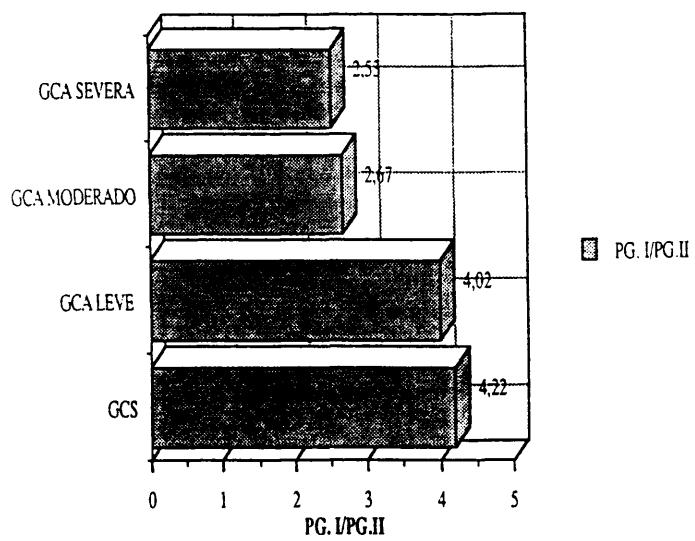


GRAFICO 13

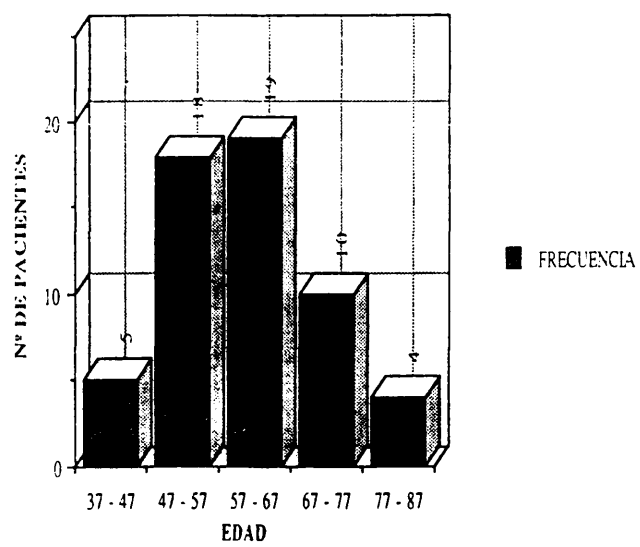


GRAFICO 14

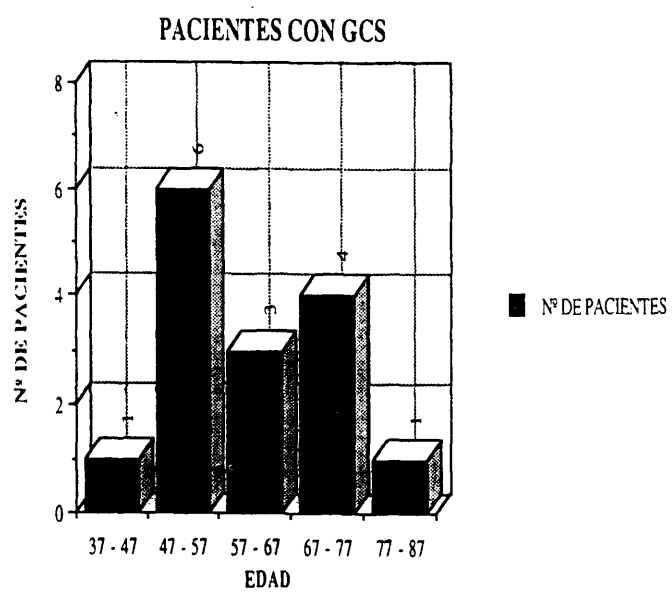


GRAFICO 15

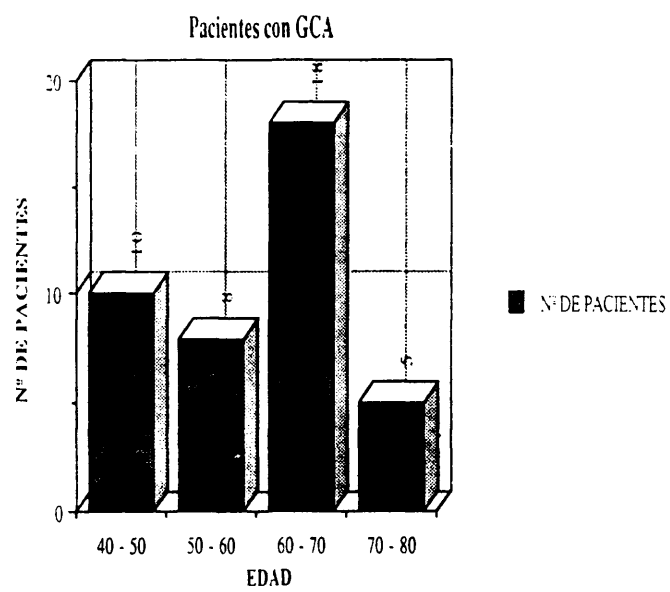


GRAFICO 16

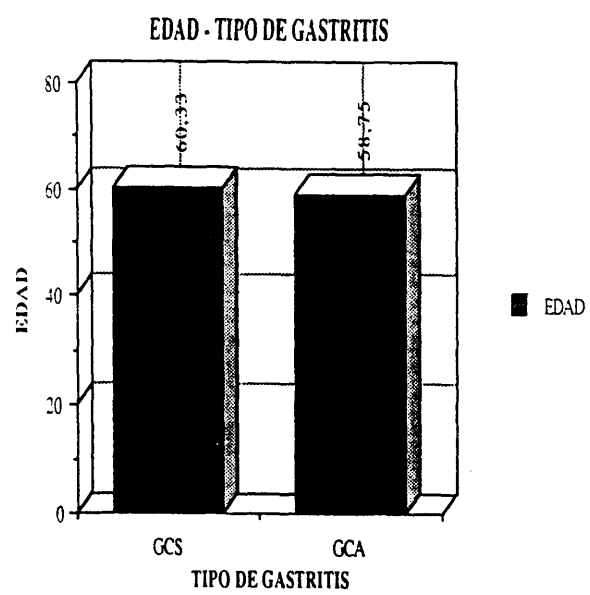


GRAFICO 17

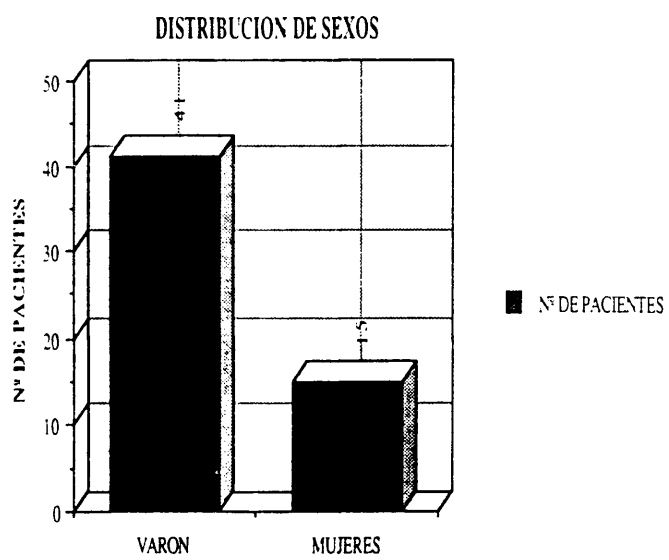


GRAFICO 18

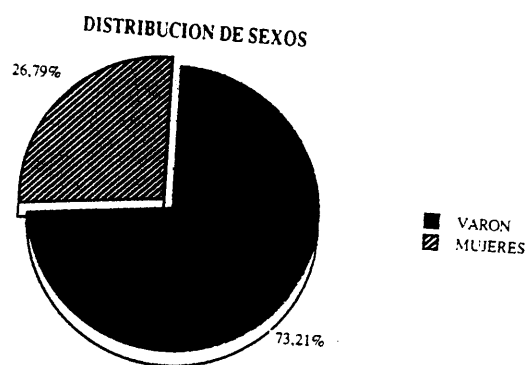


GRAFICO 19

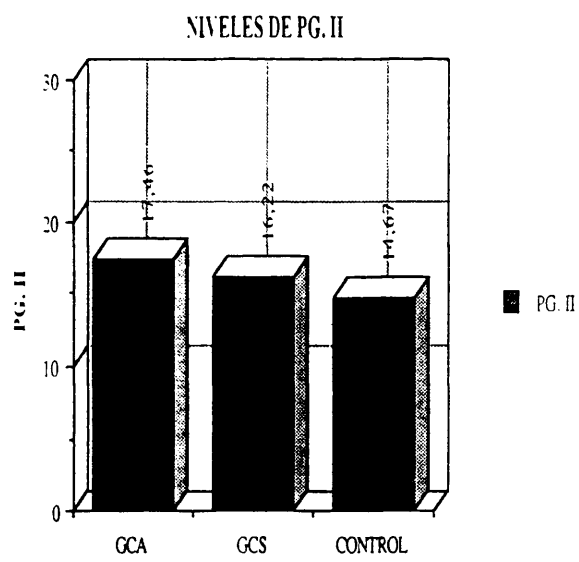


GRAFICO 20

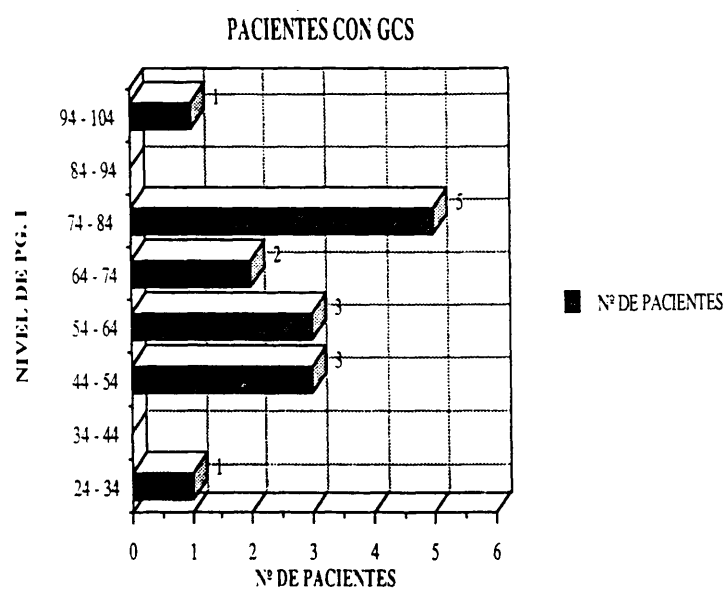


GRAFICO 21

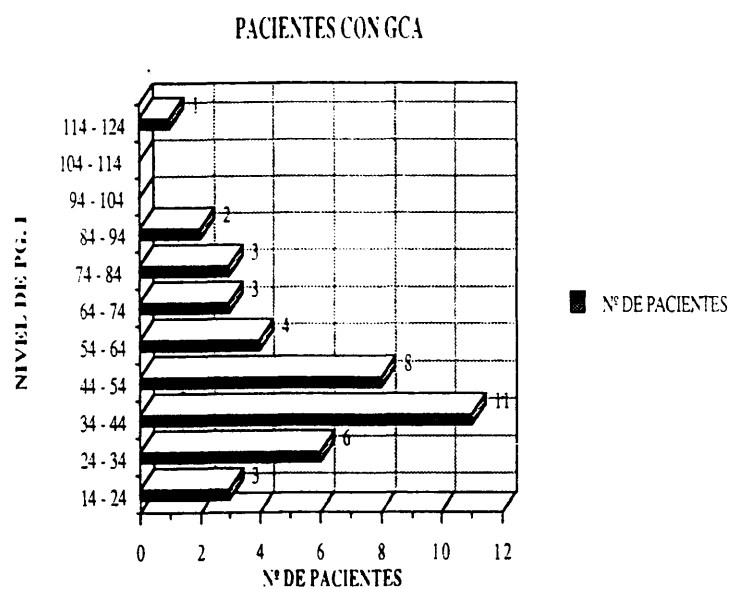


GRAFICO 22

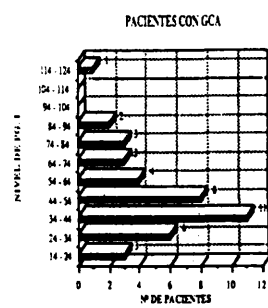


GRAFICO 23

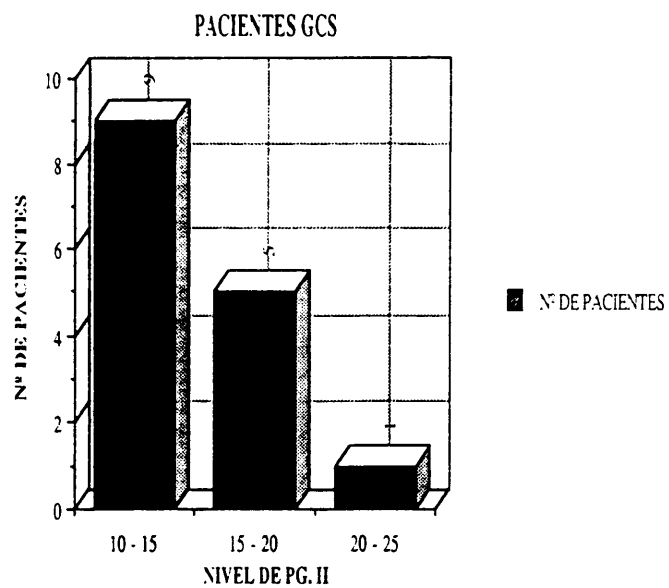


GRAFICO 24

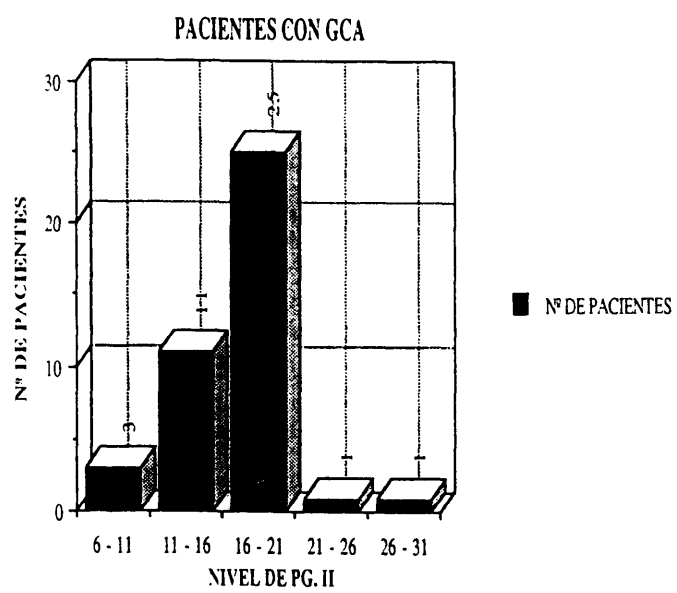


GRAFICO 25

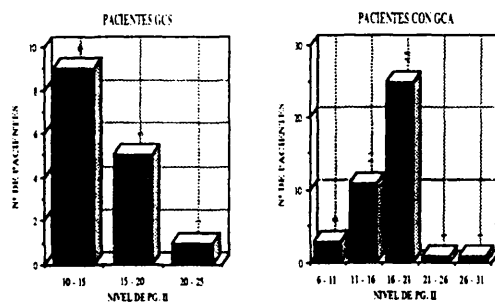


GRAFICO 26

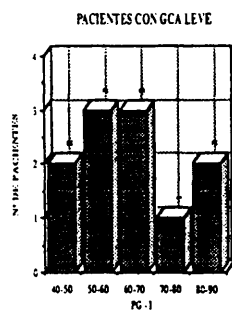
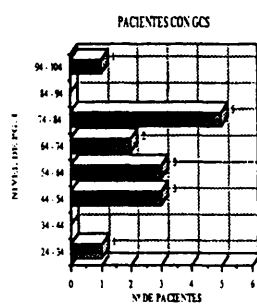


GRAFICO 27

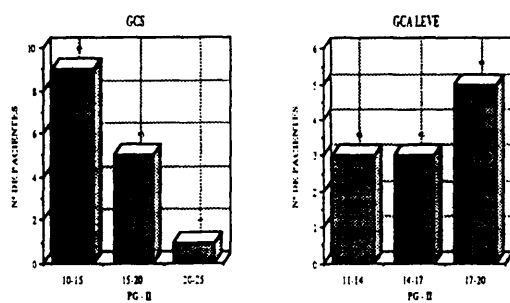


GRAFICO 28

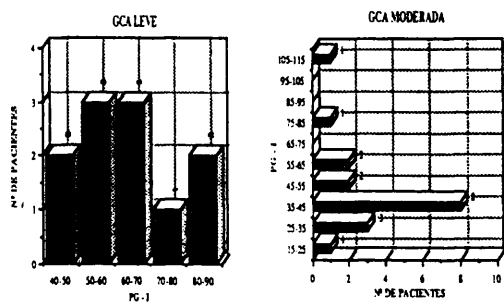


GRAFICO 29

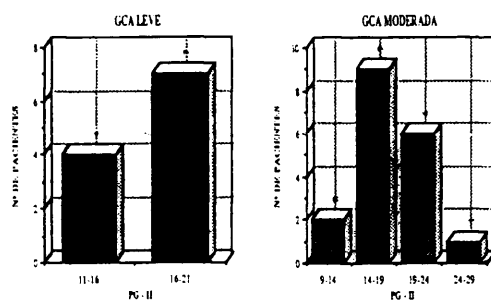


GRAFICO 30

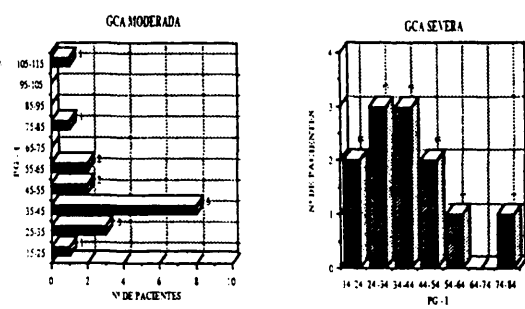


GRAFICO 31

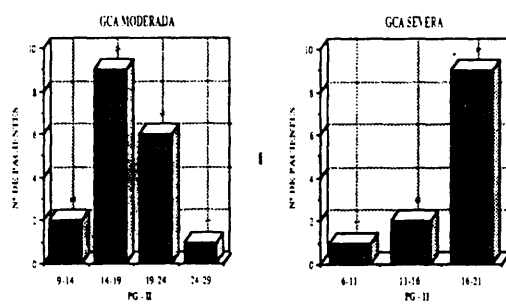


GRAFICO 32

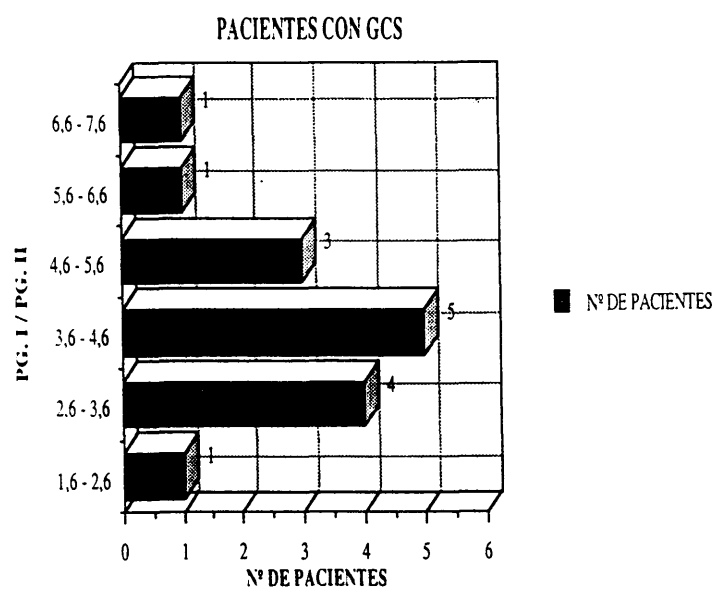


GRAFICO 33

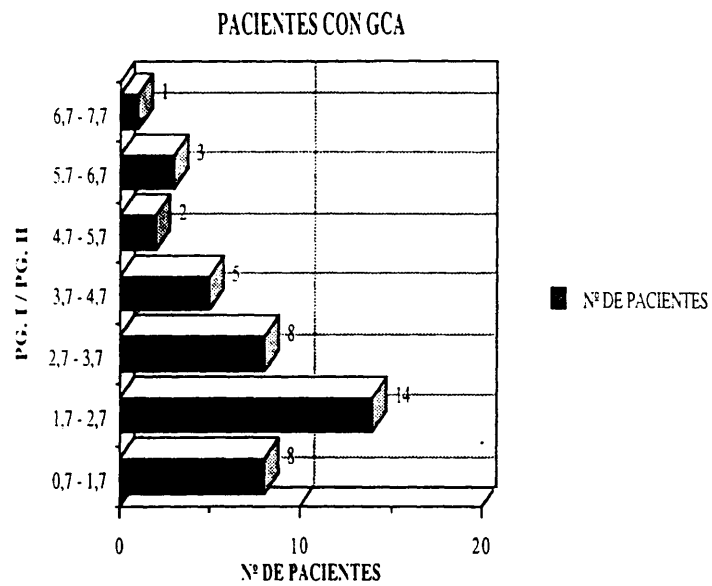


GRAFICO 34

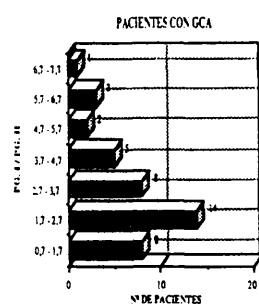
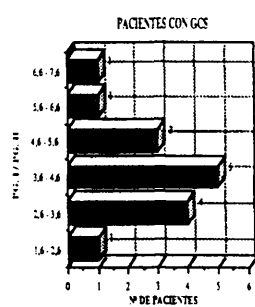


GRAFICO 35

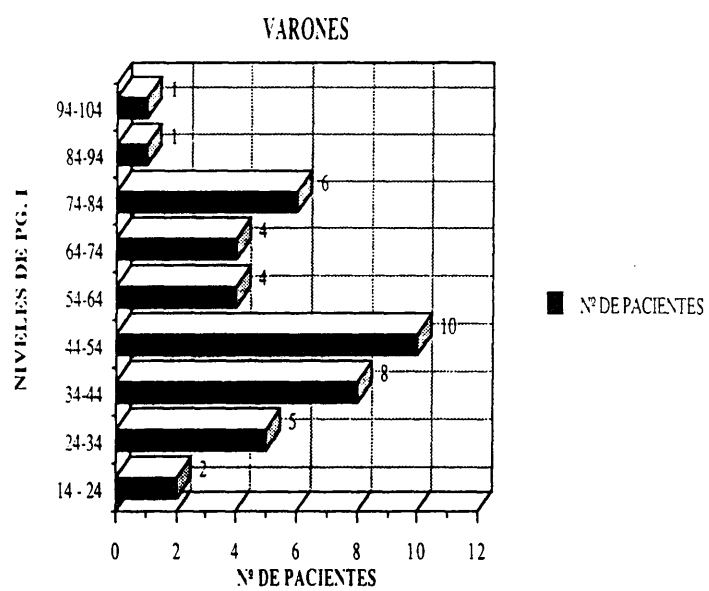


GRAFICO 36



GRAFICO 37

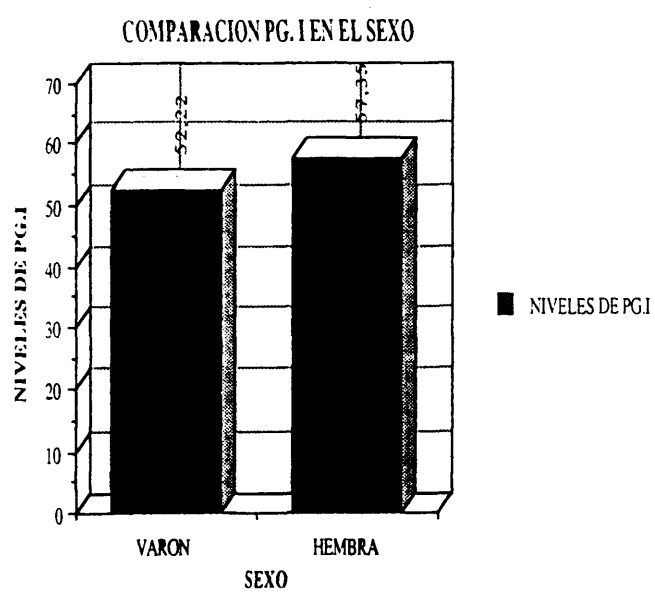


GRAFICO 38

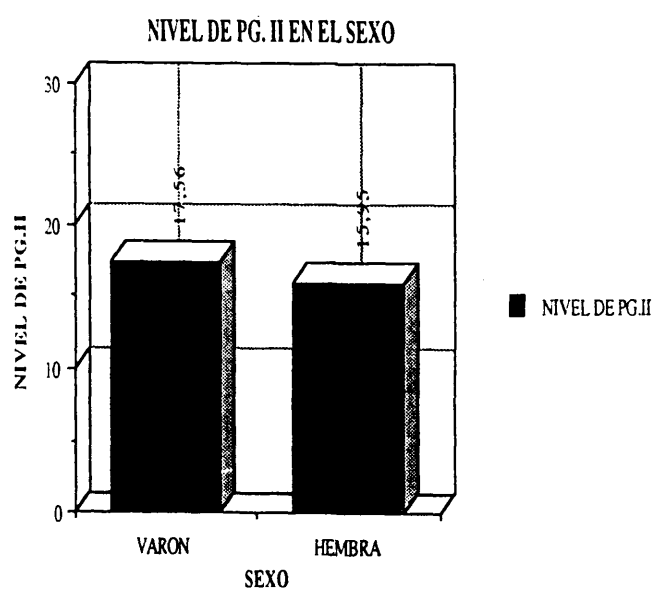


GRAFICO 39

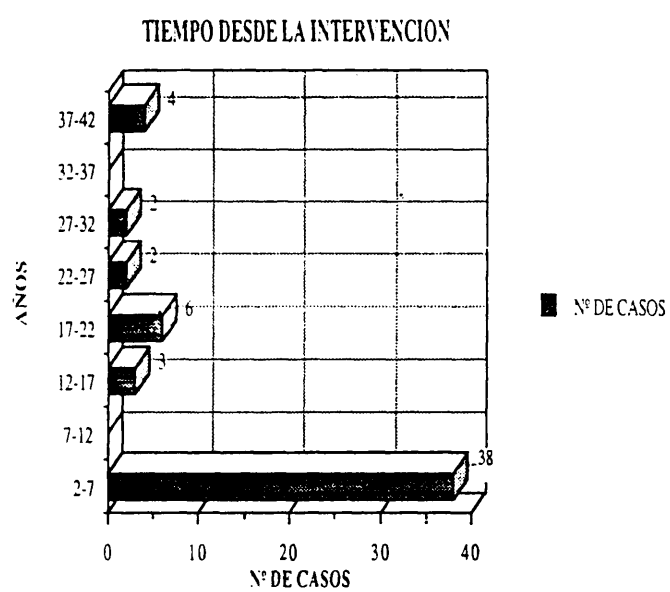


GRAFICO 40

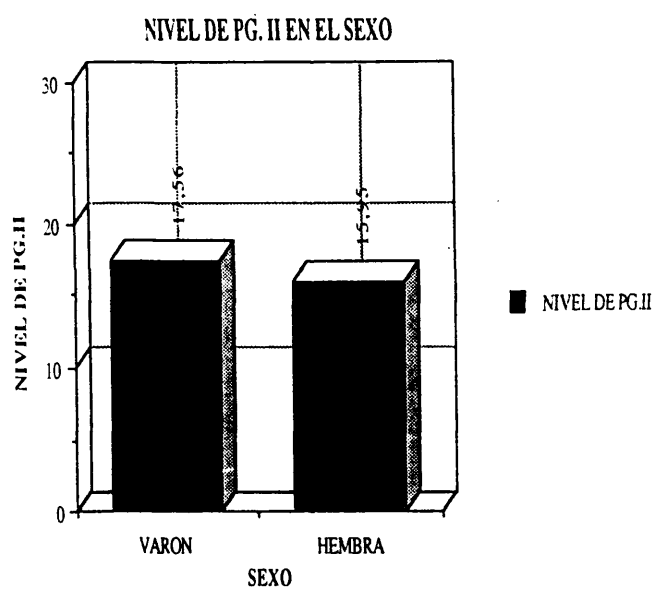


GRAFICO 39

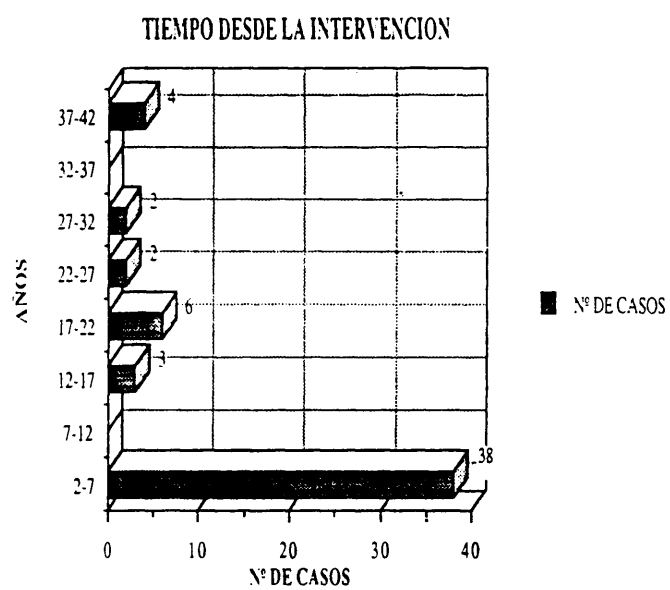


GRAFICO 40

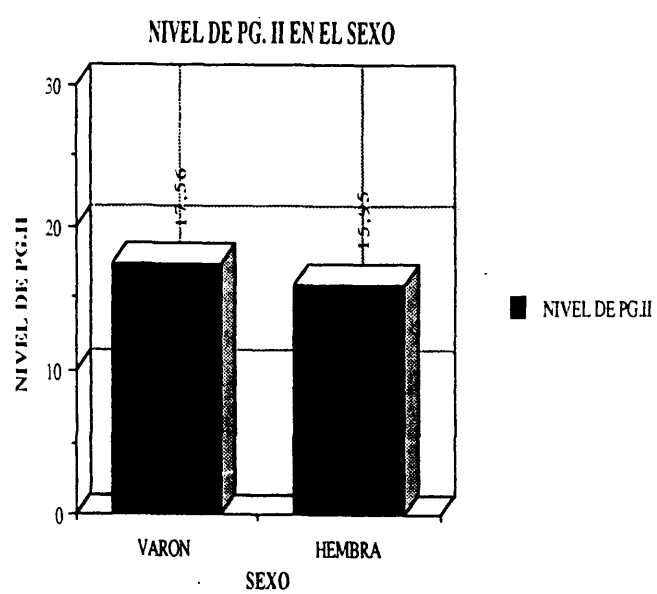


GRAFICO 39

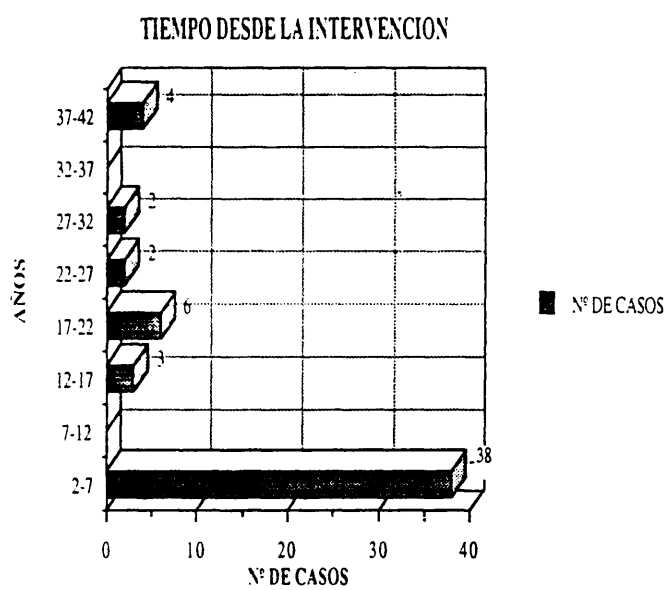


GRAFICO 40

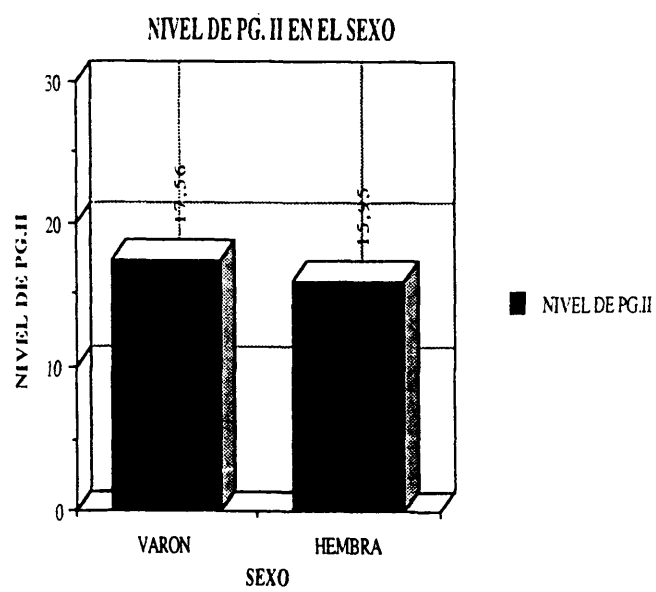


GRAFICO 39

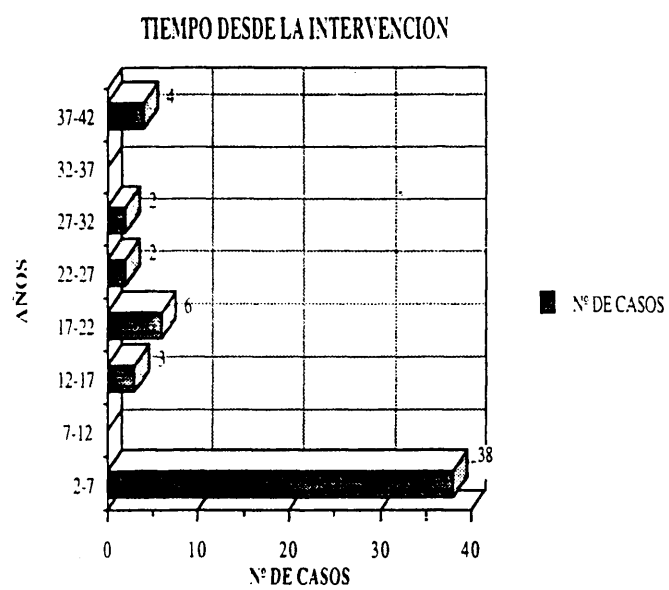


GRAFICO 40

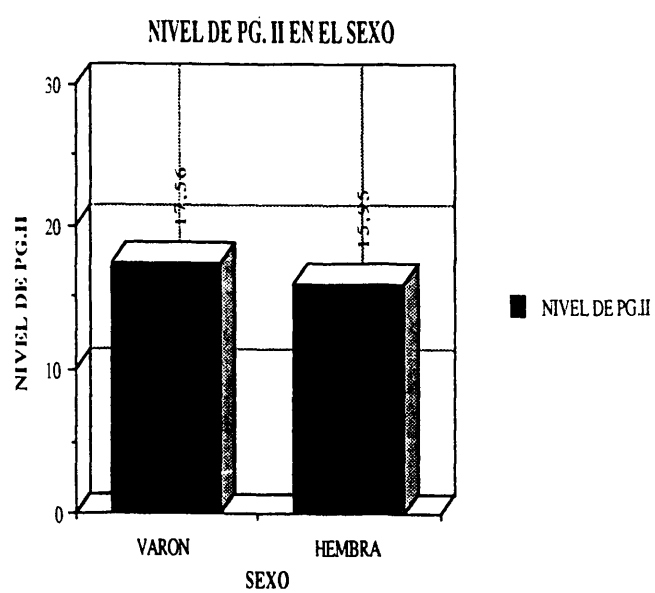


GRAFICO 39

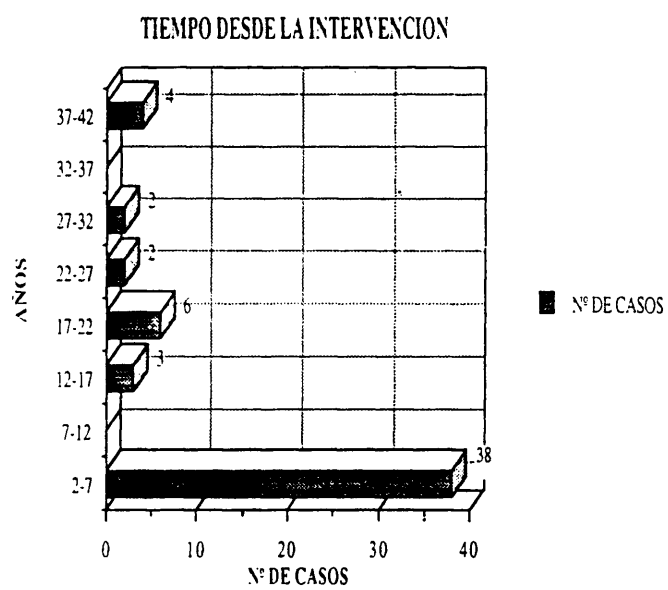


GRAFICO 40

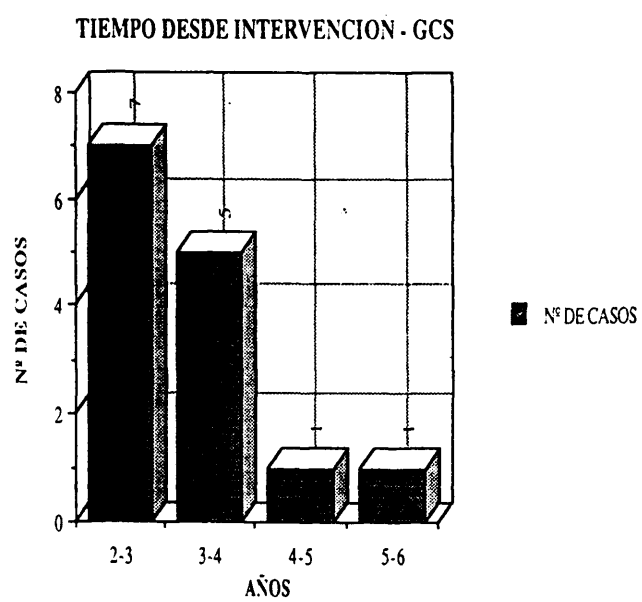


GRAFICO 41

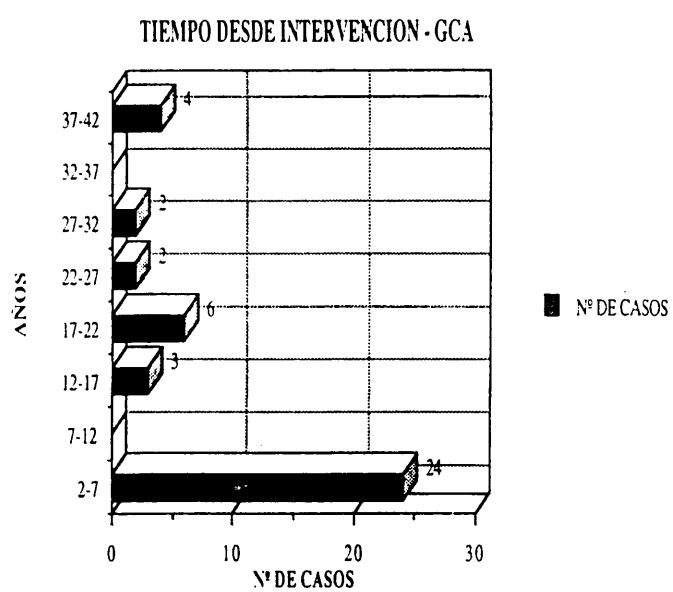


GRAFICO 42

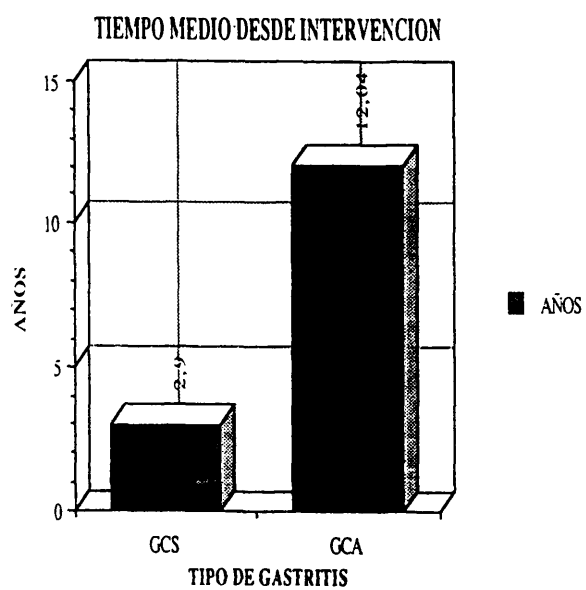


GRAFICO 43

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
PG.I	66.1	18.8096	4.8566	24.94	98.2	15

HIS PG.I/GCS=SI

TABLA XIV

LIM. INF.	LIM. SUP.	FA	%
24.94	34.94	1	0.066667
34.94	44.94	0	0
44.94	54.94	3	0.2
54.94	64.94	3	0.2
64.94	74.94	2	0.13333
74.94	84.94	5	0.33333
84.94	94.94	0	0
94.94	104.94	1	0.066667

Total= 15

HIS PG.I/GCS=SI

TABLA XV

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
PG.I	49.031	20.8752	3.2602	14.6	114.62	41

HIS PG.I/GCA-SI

TABLA XVI

LIM. INF.	LIM. SUP.	FA	%
14.6	24.6	3	0.073171
24.6	34.6	6	0.14634
34.6	44.6	11	0.26829
44.6	54.6	8	0.19512
54.6	64.6	4	0.097561
64.6	74.6	3	0.073171
74.6	84.6	3	0.073171
84.6	94.6	2	0.04878
94.6	104.6	0	0
104.6	114.6	0	0
114.6	124.6	1	0.02439

Total= 41

HIS PG.I/GCA=SI

TABLA XVII

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMAÑO
PG.I	66.1	18.8096	4.8566	24.94	98.2	15
PG.I	49.031	20.8752	3.2602	14.6	114.62	41

HIS PG.I/GCS=SI;PG.I/GCA=SI

TABLA XVIII

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
PG.II	16.224	3.3275	0.85916	10.74	24.71	15

HIS PG.II/GCS=SI

TABLA XIX

LIM. INF.	LIM. SUP.	FA	%
10.74	15.74	9	0.6
15.74	20.74	5	0.33333
20.74	25.74	1	0.066667

Total= 15

HIS PG.II/GCS=SI

TABLA XX

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMAÑO
PG.II	17.469	3.5481	0.55413	6.7	27.01	41

HIS PG.II/GCA=SI

TABLA XXI

LIM. INF.	LIM. SUP.	FA	%
6.7	11.7	3	0.073171
11.7	16.7	11	0.26829
16.7	21.7	25	0.60976
21.7	26.7	1	0.02439
26.7	31.7	1	0.02439

Total= 41

HIS PG.II/GCA=SI

TABLA XXII

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
PG.II	16.224	3.3275	0.85916	10.74	24.71	15
PG.II	17.469	3.5481	0.55413	6.7	27.01	41

HIS PG.II/GCS=SI;PG.II/GCA=SI

TABLA XXIII

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMAÑO
PG.I	66.1	18.8096	4.8566	24.94	98.2	15
PG.I	63.1564	14.6049	4.4035	40.03	85.22	11

HIS PG.I/GCS=SI;PG.I/G.C.A.LEVE=SI

TABLA XXIV

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
PG.II	16.224	3.3275	0.85916	10.74	24.71	15
PG.II	16.3264	2.3375	0.70477	11.44	18.88	11

HIS PG.II/GCS=SI;PG.II/G.C.A.LEVE=SI

TABLA XXV



VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMARO
PG.I	63.1564	14.6049	4.4035	40.03	85.22	11
PG.I	46.595	22.5079	5.3052	15.39	114.62	18

HIS PG.I/G.C.A.LEVE=SI;PG.I/G.C.A.MODE=SI

TABLA XXVI

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
PG.II	16.3264	2.3375	0.70477	11.44	18.88	11
PG.II	18.135	3.7576	0.88569	9.55	27.01	18

HIS PG.II/G.C.A.LEVE=SI;PG.II/G.C.A.MODE=SI

TABLA XXVII

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMARO
PG.I	46.595	22.5079	5.3052	15.39	114.62	18
PG.I	39.7367	17.4445	5.0358	14.6	76.94	12

HIS PG.I/G.C.A.MODE=SI;PG.I/G.C.A.SEVE=SI

TABLA XXVIII

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMAÑO
PG.II	18.135	3.7576	0.88569	9.55	27.01	18
PG.II	17.5175	4.1179	1.1887	6.7	21.46	12

HIS PG.II/G.C.A.MODE=SI;PG.II/G.C.A.SEVE=SI

TABLA XXIX

m= 63.1564 σ= 14.6049 min= 40.03 máx= 85.22 tam= 11

Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor
7	77.38						
10	81.46						
14	50.84						
22	47.04						
27	85.22						
30	64.76						
37	58.39						
38	40.03						
48	53.67						
54	67.22						
56	68.71						

DEP PG.I/G.C.A.LEVE=SI

TABLA XXX

m= 46.595 σ= 22.5079 mín= 15.39 máx= 114.62 tan= 18

Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor
1	40.9	36	59.43				
3	114.62	42	43.12				
8	15.39	49	39.27				
13	85.32	52	30.2				
15	44.82	55	35.63				
16	29.8						
17	39.66						
18	35.5						
21	48.98						
25	49.57						
29	40.98						
32	55.56						
34	29.96						

DEP PG.I/G.C.A.MODE=SI

TABLA XXXI

m= 39.7367		σ= 17.4445		min= 14.6		máx= 76.94		tam= 12	
Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor
2	37.09								
12	14.6								
19	26.47								
23	59.08								
26	46.1								
35	41.46								
39	52.37								
40	29.36								
41	76.94								
45	43.23								
50	21.82								
53	28.32								

DEP PG.I/G.C.A.SEVE=SI

TABLA XXXII

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMARO
PG.I	63.1564	14.6049	4.4035	40.03	85.22	11
PG.I	46.595	22.5079	5.3052	15.39	114.62	18
PG.I	39.7367	17.4445	5.0358	14.6	76.94	12

HIS PG.I/G.C.A.SEVE=SI

TABLA XXXIII

m=	16.3264	o=	2.3375	min=	11.44	máx=	18.88	tan=	11
Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor		
7	17.8								
10	17.8								
14	17.9								
22	18								
27	11.44								
30	16.75								
37	18.88								
38	16.25								
48	17.22								
54	13.22								
56	14.33								

DEP PG.II/G.C.A.LEVE=SI

TABLA XXXIV

m= 18.135 σ= 3.7576 min= 9.55 máx= 27.01 tam= 18

Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor
1	18.23	36	9.55				
3	18.62	42	22.47				
8	16.25	49	20.23				
13	20.8	52	20.01				
15	19.87	55	15.6				
16	15.7						
17	14.4						
18	18.63						
21	27.01						
25	16.15						
29	14.71						
32	20.3						
34	17.9						

DEP PG.II/G.C.A.MODE=SI

TABLA XXXV

m=	17.5175	σ=	4.1179	min=	6.7	máx=	21.46	tam=	12
Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor		
2	12.61								
12	19.23								
19	19								
23	18.4								
26	16.43								
35	6.7								
39	20.17								
40	21.03								
41	17.63								
45	18.43								
50	19.12								
53	21.46								

DEP PG.II/G.C.A.SEVE-SI

TABLA XXXVI

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMARO
PG.II	16.3264	2.3375	0.70477	11.44	18.88	11
PG.II	18.135	3.7576	0.88569	9.55	27.01	18
PG.II	17.5175	4.1179	1.1887	6.7	21.46	12

TABLA XXXVII

m= 4.0223		o= 1.463		min= 2.4634		máx= 7.4493		tam= 11	
Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor		
7	4.3472								
10	4.5764								
14	2.8402								
22	2.6133								
27	7.4493								
30	3.8663								
37	3.0927								
39	2.4634								
48	3.1167								
54	5.0847								
56	4.7948								

DEP 28/G.C.A.LEVE=SI

TABLA XXXVIII

m= 2.6787		o= 1.4517		min= 0.94708		máx= 6.223		tam= 18	
Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor		
1	2.2436	36	6.223						
3	6.1557	42	1.919						
8	0.94708	49	1.9412						
13	4.1019	52	1.5092						
15	2.2557	55	2.284						
16	1.8981								
17	2.7542								
18	1.9055								
21	1.8134								
25	3.0693								
29	2.7859								
32	2.7369								
34	1.6737								

DEP 28/G.C.A.MODE=SI

TABLA XXXIX

n= 2.5385 σ= 1.555 mín= 0.75923 máx= 6.1881 tam= 12

Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor
2	2.9413						
12	0.75923						
19	1.3932						
23	3.2109						
26	2.8058						
35	6.1881						
39	2.5964						
40	1.3961						
41	4.3642						
45	2.3456						
50	1.1412						
53	1.3197						

DEP 28/G.C.A.SEVE=SI

TABLA XL

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMAÑO
PG.I\PG.II	4.0223	1.463	0.44111	2.4634	7.4493	11
PG.I\PG.II	2.6787	1.4517	0.34218	0.94708	6.223	18
PG.I\PG.II	2.5385	1.555	0.4489	0.75923	6.1881	12

TABLA XLI

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMAÑO
PG.I\PG.II	4.2298	1.5366	0.39674	1.6195	7.3818	15

HIS 28/GCS=SI

TABLA XLII

LIM. INF.	LIM. SUP.	FA	%
1.6195	2.6195	1	0.066667
2.6195	3.6195	4	0.266667
3.6195	4.6195	5	0.333333
4.6195	5.6195	3	0.2
5.6195	6.6195	1	0.066667
6.6195	7.6195	1	0.066667

Total= 15

HIS 28/GCS=SI

TABLA XLIII

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMAÑO
PG. I\PG. II	2.9982	1.5791	0.24661	0.75923	7.4493	41

HIS 28/GCA=SI

TABLA XLIV

LIM. INF.	LIM. SUP.	FA	%
0.75923	1.7592	8	0.19512
1.7592	2.7592	14	0.34146
2.7592	3.7592	8	0.19512
3.7592	4.7592	5	0.12195
4.7592	5.7592	2	0.04878
5.7592	6.7592	3	0.073171
6.7592	7.7592	1	0.02439

Total= 41

HIS 28/GCA=SI

TABLA XLV

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
PG.I\PG.II	4.2298	1.5366	0.39674	1.6195	7.3818	15
PG.I\PG.II	2.9982	1.5791	0.24661	0.75923	7.4493	41

HIS 28/GCS=SI;28/GCA=SI

TABLA XLVI

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMAÑO
PG.I	53.7633	17.3269	4.084	28.32	85.32	18
PG.I	53.5271	23.5265	3.8165	14.6	114.62	38

HIS PG.I/7-BILLROTH.I;PG.I/7-BILLROTHII

TABLA XLVII

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMARO
PG.II	17.0861	3.9717	0.93615	6.7	22.47	18
PG.II	17.1589	3.3182	0.53828	9.55	27.01	38

HIS PG.II/7-BILLROTH.I;PG.II/7-BILLROTHII

TABLA XLVIII

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMARO
PG.I\PG.II	3.4374	1.6398	0.3865	1.3197	7.4493	18
PG.I\PG.II	3.2762	1.6719	0.27122	0.75923	7.3818	38

HIS 28/7=BILLROTH.I;28/7=BILLROTHII

TABLA XLIX

TABLA L

	BILLROTH I	BILLROTH II
PG I	53,76	53,52
PG II	17,08	17,15
PG I / PG II	3,43	3,27

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMAÑO
EDAD	59.1786	10.6209	1.4193	37	79	56

HIS EDAD

TABLA LI

m= 59.1786 o= 10.6209 min= 37 máx= 79 tam= 56

Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor	Nº	Valor
1	58	14	63	27	61	40	62
2	69	15	63	28	51	41	61
3	60	16	43	29	62	42	49
4	51	17	51	30	51	43	47
5	37	18	79	31	64	44	73
6	75	19	65	32	61	45	48
7	60	20	76	33	68	46	53
8	70	21	56	34	67	47	59
9	65	22	67	35	41	48	68
10	48	23	54	36	48	49	51
11	78	24	53	37	72	50	44
12	62	25	65	38	40	51	55
13	59	26	52	39	47	52	62
53	79						
54	63						
55	79						
56	49						

EP EDAD

TABLA LII

LIM. INF.	LIM. SUP.	FA	%
37	47	5	0.089286
47	57	18	0.32143
57	67	19	0.33929
67	77	10	0.17857
77	87	4	0.071429

Total= 56

HIS EDAD

TABLA LIII

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMARO
EDAD	60.3333	12.1342	3.133	37	78	15

HIS EDAD/GCS=SI

TABLA LIV

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
EDAD	58.7561	10.1434	1.5841	40	79	41

HIS EDAD/GCA=SI

TABLA LV

LIM. INF.	LIM. SUP.	FA	%
40	50	10	0.2439
50	60	8	0.19512
60	70	18	0.43902
70	80	5	0.12195

Total= 41

HIS EDAD/GCA=SI

TABLA LVI

LIM. INF.	LIM. SUP.	FA	%
37	47	1	0.066667
47	57	6	0.4
57	67	3	0.2
67	77	4	0.266667
77	87	1	0.066667

Total= 15

HIS EDAD/GCS=SI

TABLA LVII

NOMBRE	FA	%
VARON	41	73.2143
HEMBRA	15	26.7857

Total= 56

FRE SEXO

TABLA LVIII

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
PG.I	52.2295	19.4579	3.0388	14.6	98.2	41

HIS PG.I/SEXO=VARON

TABLA LIX

LIM. INF.	LIM. SUP.	FA	%
14.6	24.6	2	0.04878
24.6	34.6	5	0.12195
34.6	44.6	8	0.19512
44.6	54.6	10	0.2439
54.6	64.6	4	0.097561
64.6	74.6	4	0.097561
74.6	84.6	6	0.14634
84.6	94.6	1	0.02439
94.6	104.6	1	0.02439

Total= 41

HIS PG.I/SEXO=VARON

TABLA LX

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
PG.I	57.3573	26.9266	6.9524	15.39	114.62	15

HIS PG.I/SEXO=HEMBRA

TABLA LXI

LIM. INF.	LIM. SUP.	FA	%
15.39	25.39	1	0.066667
25.39	35.39	2	0.133333
35.39	45.39	3	0.2
45.39	55.39	1	0.066667
55.39	65.39	3	0.2
65.39	75.39	0	0
75.39	85.39	4	0.266667
85.39	95.39	0	0
95.39	105.39	0	0
105.39	115.39	1	0.066667

Total= 15

HIS PG.I/SEXO=HEMBRA

TABLA LXII

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMARO
PG.I	52.2295	19.4579	3.0388	14.6	98.2	41
PG.I	57.3573	26.9266	6.9524	15.39	114.62	15

HIS PG.I/SEXO=VARON;PG.I/SEXO=HEMBRA

TABLA LXIII

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMAÑO
PG.II	17.5693	3.7222	0.5813	6.7	27.01	41
PG.II	15.95	2.5723	0.66417	10.74	18.63	15

HIS PG.II/SEXO=VARON;PG.II/SEXO=HEMBRA

TABLA LXIV

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMAÑO
TIEMPO	9.6071	10.9589	1.4644	2	39	56

HIS TIEMPO

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
TIEMPO	2.9333	1.2228	0.31573	2	6	15

HIS TIEMPO/GCS=SI

TABLA LXVI

LIM. INF.	LIM. SUP.	FA	%
2	3	7	0.5
3	4	5	0.35714
4	5	1	0.071429
5	6	1	0.071429

Total= 14

HIS TIEMPO/GCS=SI

TABLA LXVII

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMANO
TIEMPO	12.0488	11.9079	1.8597	2	39	41

HIS TIEMPO/GCA=SI

TABLA LXVIII

LIM. INF.	LIM. SUP.	FA	%
2	7	24	0.58537
7	12	0	0
12	17	3	0.073171
17	22	6	0.14634
22	27	2	0.04878
27	32	2	0.04878
32	37	0	0
37	42	4	0.097561

Total= 41

HIS TIEMPO/GCA=SI

TABLA LXIX

VARIABLE	MEDIA	DESV. TIP.	ERR. EST.	MINIMO	MAXIMO	TAMARO
TIEMPO	2.9333	1.2228	0.31573	2	6	15
TIEMPO	12.0488	11.9079	1.8597	2	39	41

HIS TIEMPO/GCS=SI;TIEMPO/GCA=SI

TABLA LXX

TABLA LXXI

	PG I	PG II	PG I/PG II	TIEMPO DESDE INTERV.	TAMAÑO
GCS	66,1	16,22	4,22	2,9	15
GCA	49,03	17,46	2,99	12	41

DISCUSSION

5. DISCUSION

Se realizaron gastrectomías parciales tipo Billroth I (33%) y Billroth II (67%) siempre 2/3 y por ulcus duodenal. El intervalo de la intervención varió en nuestros pacientes de 2 a 39 años de forma similar a otros autores (SIPPONEN) (36). Este factor ha de tenerse en cuenta especialmente por existir más severidad de gastritis crónica atrófica (GCA) cuanto más tiempo transcurra desde que se realice la intervención, posiblemente por estar el remanente gástrico más tiempo expuesto a la secreción biliopancreática.

En el análisis discriminante de Fisher los resultados del test fueron normalizados mediante ecuaciones que preelaboró el ordenador para la gastritis crónica superficial (GCS), y gastritis crónica atrófica respectivamente (GCA). Mediante este procedimiento se tienen en cuenta exclusivamente las variables cuantitativas (PGI, PGII, tiempo de Intervención) entendiendo por esta última el tiempo que lleva intervenido hasta que se le extrae sangre para la determinación de pepsinógeno sérico y la biopsia postoperatoria del remanente.

En el caso de la Regresión Logística las variables analizadas fueron tanto las cuantitativas enunciadas en el párrafo anterior como las cualitativas (sexo). Con este programa se seleccionó un punto de corte a partir del cual hay las máximas posibilidades de diagnosticar correctamente las dos posibilidades de gastritis. Para esto el ordenador elaboró unas ecuaciones como valores discriminantes para cada categoría anatomopatológica. El resultado se compara con el punto de corte 0.35 y si es mayor de este número se adscribe a la categoría de GCS y si es menor a la de GCA. Ambos métodos están incorporados al paquete estadístico B.M.D.P. (Biomedical Computer Program P-Series), 1983.

SIPPONEN realizó otros estudios utilizando el BMDP (78,80) normalizando los resultados mediante la transformación de la raíz cuadrada y utilizando los pepsinógenos grupo I y grupo II obteniendo como valor discriminante que más distingue la GCS, y la GCA la siguiente ecuación:

$$PGI/PGII - 0.22 \quad PGII < 0.66$$

resultando que si el valor es menor que esta ecuación tiene GCA. Este número discriminante obtenido mediante esta ecuación tiene una sensibilidad del 80%, una especificidad del 73% y un valor predictivo positivo del 87% para la GCA del remanente gástrico.

TABLA XIII.

TABLA XIII

		CLASIFICACION POR EL VALOR DISCRIMINANTE	
CLASIF. BIOPSIA	SUJETOS	GCS	GCA
GCS	33	24	9
GCA	75	15	60

SIPPONEN

Nuestros resultados son semejantes a los de Sipponen verificando que la sensibilidad es de 0.78%, especificidad del 0.8% y un valor predictivo positivo de 0.91%, mediante el método discriminante lineal de Fisher. Nosotros realizamos también el método de regresión Logística con este método se incluye además de las variables cuantitativas las cualitativas como el sexo el cual se han visto diferencias significativas en los niveles de pepsinógeno PEYRE (158). Mediante este método se ha obtenido una probabilidad del 73.33% de diagnosticar correctamente la GCS, y del 82.93% para la GCA.

Los resultados requieren confirmación en otras poblaciones, pero los datos disponibles indican que en el paciente gastrectomizado, como en el no operado SAMLOFF (161), las concentraciones séricas de pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II proporcionan una "biopsia serológica" de la mucosa gástrica. Debería enfatizarse el hecho de que el valor derivado de ambas determinaciones, el cociente PG I/PG II ha sido encontrado tanto en sujetos operados como no operados (161), cómo el marcador clave de la histología de la mucosa gástrica (36).

Se seleccionó los pacientes que tenían ulcus duodenal a los cuales se les había realizado una gastrectomía parcial tipo Billroth I o Billroth II. Se han encontrado autores como PEYRE (158) el cual ha encontrado diferencias significativas en los niveles de pepsinógeno grupo I sérico en pacientes con úlcera gástrica y úlcera duodenal. Nosotros sólo hemos incluido en este estudio pacientes con ulcus duodenal.

Los niveles de pepsinogeno grupo I han resultado ser más altos que los que publica PLEBANI (162) para la población control, así mismo nuestros resultados son como los que publica TAMM en los que encuentra con su método de radioinmunoanálisis que en los pacientes sin intervenir unos niveles de pepsinógeno grupo I de 61-217 microg./l (159).

Los valores mayores de pepsinógeno grupo I en varones que en hembras con el mismo estado de mucosa fúndica parecen ser debidos a la masa mayor de células principales en el varón. Una observación parecida la hizo WALDUN (159,160). Nosotros no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de pepsinógeno grupo I.

La determinación de pepsinógeno grupo I podrá utilizarse en un futuro para la detección de GCA severa PLEBANI (162) ya que los niveles mas bajos de pepsinógeno grupo I suelen ser individuos tanto en operados como en no operados portadores de dicha lesión considerada precursora del cáncer gástrico (163). Esta idea es apoyada por SAMMLOFF y NUMURA (161,164). Nosotros hemos encontrado que los niveles más bajos del ensayo pertenecen a los pacientes con gastritis crónica atrófica severa

Este estudio ha evidenciado como en los sujetos con resección gástrica parcial, la severidad creciente de la gastritis atrófica de la mucosa del remanente esta asociada con una caída progresiva en el pepsinógeno grupo I sérico y con una elevación persistente del pepsinógeno grupo II sérico. Estos hallazgos son similares a los encontrados en sujetos con gastritis atrófica de las glándulas de la mucosa fúndica SAMMLOFF (36), y puede ser explicada por los rasgos morfológicos de esta pérdida de células principales las cuales segregan tanto pepsinógeno grupo I como pepsinógeno grupo II (134,135) y la aparición de glándulas pilóricas metaplásicas que producen sólo pepsinógeno grupo II SAMMLOFF, VARIS (135,136).

Puesto que no hay razones para sospechar que

la gastritis altere las tasas de aclaramiento metabólico de pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II, es razonable asumir que las alteraciones observadas en las concentraciones de pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II en suero reflejan cambios en sus tasas de entrada en la circulación. Así las elevaciones significativas en el pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II sérico que se hallaron en sujetos con gastritis crónica superficial implican que la inflamación de la mucosa gástrica causa una tasa incrementada de liberación de pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II a la circulación. Se han descrito previamente hiperpepsinogenemia y pepsinógeno urinario aumentado en sujetos con gastritis superficial SAMMLOFF, SPIRO, SEGAL (161,154,155). Es de interés que en éste estudio, que incluye sólo sujetos con resección gástrica parcial las concentraciones séricas de pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II aumentan proporcionalmente más el pepsinógeno grupo I que el pepsinógeno grupo II, mientras que los sujetos no operados se encontró que la gastritis superficial da por resultado un mayor porcentaje de aumento de pepsinógeno grupo II que de aumento de pepsinógeno grupo I SAMMLOFF (161). Puesto que en un estudio más reciente la gastritis superficial de las glándulas fúndicas estaba casi siempre asociada a gastritis antral, parece razonable proponer que el exceso de pepsinógeno grupo II en sujetos no operados derivó de una tasa aumentada de liberación endocrina

de pepsinógeno grupo II en las glándulas pilóricas del antro gástrico. Una posibilidad alternativa, es que se tratase de un incremento relativo en la tasa de la liberación de pepsinógeno grupo II de las glándulas fúndicas.

Los datos sugieren también que en la gastritis postoperatoria tanto superficial como atrófica las concentraciones relativas de pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II en suero reflejan tanto sus respectivas masas de células productoras como la presencia de inflamación de la mucosa. Esta propuesta explicaría el hallazgo de que la concentración sérica media de pepsinógeno grupo I en los sujetos con gastritis crónica atrofica leve sea intermedia entre las encontradas en los sujetos con mucosa normal en el remanente y los que tienen gastritis superficial (36). La inflamación de la mucosa es común a la gastritis superficial y la gastritis atrófica leve, pero sólo, esta última está caracterizada por una pérdida parcial de glándulas fúndicas. Así, la menor concentración sérica de pepsinógeno grupo I en gastritis atrófica leve, relativa a la que hay en la gastritis superficial puede explicarse por una pérdida de células principales. De modo similar, las mayores concentraciones séricas de pepsinógeno grupo I en los sujetos con gastritis atrófica leve respecto a los encontrados en sujetos con mucosa

normal en el remanente puede explicarse por una tasa aumentada de liberación de pepsinógeno grupo I de una masa menor de células principales.

Se podrá reparar también que se ha descrito una falta de correlación entre la masa de células parietales y la excreción gástrica de ácido en sujetos no operados con gastritis superficial SPIRO, RAMSEY (154,156). En éste caso, la discordancia entre estructura y función es la opuesta a la hallada para las concentraciones de pepsinógeno sérico hipoclorhidria marcada o aclorhidria en presencia de células parietales de apariencia normal. La utilidad práctica de éstas observaciones es que la concentración de pepsinógeno grupo I sérica puede distinguir fácilmente pacientes con aclorhidria causada por gastritis superficial de aquellos con aclorhidria causada por gastritis atrófica severa. Mientras en la gastritis superficial se elevan las concentraciones séricas de pepsinógeno grupo I (156) en la gastritis atrófica severa se reducen marcadamente SAMMLOFF, VARIS (161,157).

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1) Las concentraciones medias de pepsinógeno grupo I sérico en sujetos con gastritis postgastrectomía disminuyen progresivamente con la severidad del daño mucoso.

2) Las concentraciones séricas de pepsinógeno grupo II se elevan significativamente en cada categoría histológica y no están relacionadas con la severidad del daño mucoso sino con la metaplasia pseudopilórica del remanente.

3) El cociente entre el pepsinógeno grupo I y el pepsinógeno grupo II (PG I/PG II) resultó estar inversamente relacionado con la severidad del daño mucoso.

4) No hay variación en los niveles de pepsinógeno grupo I y pepsinógeno grupo II en los dos tipos de intervención (Billroth I, Billroth II).

5) No existen diferencias entre la edad media de los pacientes con gastritis crónica superficial y gastritis crónica atrófica. Ha habido mayor proporción en las décadas altas 60-70 años en la gastritis crónica atrófica frente a 47-57 en la gastritis crónica superficial.

6) No hay diferencia en los valores de pepsinógeno grupo I en varones y mujeres.

7) Hay diferencias en el pepsinógeno grupo II en relación al sexo encontrándose menor en las mujeres.

8) El tiempo de intervención influye en la gastritis postoperatoria y en los niveles de pepsinógeno grupo I, siendo menores dichos niveles cuanto más tiempo lleva intervenido.

9) El cociente entre el pepsinógeno grupo I y el pepsinógeno grupo II (PG I/PG II) es un método de hacer una "Biopsia serológica" de la mucosa gástrica.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

(1) Bloon, W.; Fawcett, D.W.: "Tratado de Histología". (Ed) Labor. Barcelona. cap. 26: 645-58, 1978.

(2) Balanzo, J.: "Secreción Gástrica". Gastroenterol Hepatol., 2: 303-10, 1979.

(3) Geneser, F.: "Histología". :414-22. Ed Médica Panamericana S.A., 1984.

(4) Helander, H.F.: "The cells of the gastric mucosa". Int Rev Cytol, 70: 217-89, 1981.

(5) Pearse, A.G.E.; Takor, T.: "Neuroendocrine embryology and the APUD concep". Clin Endocrinol, 5(suppl): 229s-244s, 1976.



(6) Sundler, F.; Håkanson, R.; Loren, I.; Lundquist, I.:
"Amine Storage and function in peptide hormone-
producing cells". Invest Cell Pathol, 3: 87-103, 1980.

(7) Fugita, T.; Kobayashi, S.: "The endocrine cell".
"Gut Hormones": 90-5, (Ed) Bloom, S.R.; Polak, J.M.
Churchill-Livingstone. Edinburgh, 1981.

(8) Gepts, W.: "Le systeme endocrine gastro-entero-
pancreatique, aspects morphologiques". Acta
Gastroenterol. Belgica 45: 271-9, 1982.

(9) Grossman, M.I.: "general concepts". "Gut
hormones": 17-22 (Ed) Bloom, J.R.; Polak, J.M. 2ª edición.
Churchill-Livingstone. Edinburgh. London. Melbourne. New
York, 1981.

(10) Hirschowitz, B.I.; O'Leary, D.K.; Marks, I.N.:
Effects of atropine on synthesis and secretion
of pepsinogen in the rat. American Journal of
Physiology, 198: 108, 1960.

(11) Hirschowitz, B.I.: The control of pepsinogen secretion. Annals of the New York Academy of Sciences, 140: 709, 1967.

(12) Ayalon, M.L.; Sanders, M.J.; Thomas, L.P.; Amirian, D.A.; Soll, A.H.: Electrical effects of histamine on monolayers formed in culture from enriched canine gastric chief cells. Proc. Natl. Acad. Sci USA, 79: 7009-13, 1982.

(13) Hersey, S.J.; May, D.; Schyberg, D.: Stimulation of pepsinogen release from isolated gastric glands by cholecystokininlike peptides. American Journal of Physiology, 244: G192-97, 1982.

(14) Simpson, L.; Goldenberg, D.; Hirschowitz, B.I.: Pepsinogen secretion by the frog esophagus in vitro. American Journal of Physiology, 238: G79, 1980.

(15) Koelz, H.R.; Hersey, S.J.; Sachs, G.; Chew, C.S.: Pepsinogen release from isolated gastric glands. American Journal of Physiology, 243: G218, 1982.

(16) Shirakawa, T.; Shah, G.; Inoue, M.; Heldman, A.; Hirschowitz, B.I.: Stimulants of pepsinogen secretion from frog esophageal glands. American Journal of Physiology 1983.

(17) Inoue, M.; Fong, J.; Shah, G.; Hirschowitz, B.I.: Cyclic AMP mediation of muscarinic stimulation of pepsinogen secretion in the frog. American Journal of Physiology, 1984.

(18) Mirsky, I.A.; Block, S.; Osher, S.; Broth-Kahn, R.H.: Uropepsin excretion by man: I. The source, properties and assay of uropepsin. Journal of Clinical Investigation, 27: 818, 1948.

(19) Anson, M.L.; Mirsky, A.E.: The estimation of pepsin with hemoglobin. Journal of General Physiology, 16: 59, 1932.

(20) Northrop, J.H.; Kunitz, M.; Herriot, R.M.: Crystalline enzymes. 2nd Edition. Columbia, New York, 1948.

(21) Kageyama, T.; Takahashi, K.: Monkey pepsinogen and pepsins IV. The amino acid sequence of the activation segment of japanese monkey pepsinogen. Journal of Biochemistry (Tokyo) 88: 9, 1980.

(22) Kageyama, T.; Takahashi, K.: Isolation of an activation intermediate and determination on the amino acid sequence of the activation segment of human pepsinogen A. Journal of Biochemistry (Tokyo), 88: 571, 1980.

(23) Kageyama, T.; Takahashi, K.: Monkey pepsinogen and pepsins V. purification characterization and amino-terminal sequence. Determination of crab-eating monkey pepsinogens and pepsins. Journal of Biochemistry (tokyo), 88, 635, 1980.

(24) Tang, J.: Acid proteases: Structures, function and biology. Advances in Experimental Medicine and Biology, 95: 1-11, 1977.

(25) Samloff, I.M.: Pepsinogens and pepsins in gastrointestinal disease. Smith Kline and French International Co., England: 60, 1983.

(26) Ishague, M.; Bardhan, K.D.: An assesstement of the radial difusion method for the measurement of pepsin in gastric secretion and its comparison with the haemoglobin substrate colorimetric method. Clinical Chimica Acta, 87, 259, 1978.

(27) Shugerman, R.P.; Hirschowitz, B.I.; Brown, A.S.; Schronhen-Loher, R.E.; Spenney, J.G.: A unique "mini" pepsinogen isolated from bullfrog asophageal glands. Journal of Biological Chemistry, 257: 795, 1982.

(28) Yasugi, S.; Mizuno, T.: Purification and characterization of embryonic chicken pepsinogen, a unique pepsinogen, with large molecular weight. Journal of Biochemistry (Tokyo), 89: 311, 1981.

(29) Hirsch-Marie, H.; Loisillier, F.; Touboul, J.P., Burtin, P.: Immunochemical study and cellular localization of human pepsinogens during ontogenetics and in gastric cancers. Laboratory Investigation, 34: 623, 1976.

(30) Sogawa, K.; Fujii-Kuriyama, Y.; Mizukami, Y.; Ichiara, Y.; Takahashi, K. Primary structure of human pepsinogen gene. Journal of Biological Chemistry, 258: 5306, 1983.

(31) Sogawa, K.; Ichihara, Y.; Takahashi, Y.; Fujii-Kuriyama, Y.; Muramatsu, M.: Molecular cloning of complementary DNA to swine pepsinogen mRNA. *Journal of biological Chemistry*, 256: 1256, 1981.

(32) Richmond, V.; Tang, J.; Wolfe, S.; Trucco, R.E.; Capputo, R.: Chromatographic isolation of gastricsin, the proteolytic enzyme from gastric juice with pH optimum 3.2. *Biochimica et biophysica acta*, 29: 453, 1958.

(33) Seijffers, M.J.; Segal, H.L.; Miller, L.L.: Separation of pepsin I. pepsin II A. pepsin II B, and pepsin III from human gastric mucosa. *Americal Journal of Physiology* 205: 1099, 1963.

(34) Kushner, I.; Rapp, W.; Burtin, P.: Electrophoretic and immunochemical demonstration of the existence of four human pepsinogens. *Journal of Clinical Investigation*, 43, 1983.

(35) Samloff, I.M.: Slow moving protease and the seven pepsinogens. Electroforetic demonstration of the existence of eight proteolytic fractions in human gastric mucosa. *Gastroenterology*, 57: 659, 1969.

(36) Sipponen, P.; Samloff, I.M.; Saukkonen, M.; Varis, K.: Serum pepsinogens I and II and gastric mucosal histology after partial gastrectomy. Gut, 26:1179-82, 1985.

(37) Hirsch-Marie, H.: Mise en evidence et separation de pepsinogenes et hydrolyses acides extragastriques. Biol Gastroenterol (Paris) 2: 109, 1968.

(38) Kushner, I.; Rapp, W.; Burtin, P.: Electroforetic and immunochemical demonstration of the existence of four human pepsinogens. J. Clin Invest, 43: 1983, 1964.

(39) Samloff, I.M.: Immunologic studies of human group I pepsinogens. J. Immunol, 106: 962, 1971.

(40) Samloff, I.M.; Liebman, W.M.: Radioimmunoassay of group I pepsinogens in serum. Gastroenterology 66: 494, 1974.

(41) Samloff, I.M.: Pepsinogens pepsins, and pepsin inhibitors. *Gastroenterology* 60: 586, 1971.

(42) Seijffers, M.J.; Segal, H.L.; Miller, L.L.: Separation of pepsinogen I, pepsinogen II, and pepsinogen III from human gastric mucosa. *Am J Physiol*, 205: 1099, 1964.

(43) Turner, M.D.: Measurement on the heterogeneity of human gastric zymogens. *Biochem J*, 116: 397, 1970.

(44) Richmond, V.: Chromatographic isolation of gastricsin, the proteolytic enzyme from gastric juice with pH optimum 3.2. *Biochim Biophys Acta* 29: 453, 1957.

(45) Samloff, I.M.; Dadufalza, V.: Effect of ionic strength on the proteolytic characteristics of human pepsins. *Gut*, 18: A949, 1977.

(46) Huang, W.Y.; Tang, J.: On the specificity of human gastricsin and pepsin. J Biol Chem 244: 1085, 1969.

(47) Seijffers, M.J.; Miller, L.L.; Segal, H.L.: Partial characterization of human pepsin I, pepsin IIA, pepsin IIB, and pepsin III. Biochemistry 3: 1203, 1964.

(48) Hirschowitz, B.I.: Pepsinogen. Postgraduate Medical Journal (november), 60: 743-750, 1984.

(49) Samloff, I.M.; Liebman, W.M.: Cellular localization of the group II pepsinogens in human stomach and duodenum by immunofluorescence. Gastroenterology, 65: 36, 1973.

(50) Weinstein, W.M.: pepsinogens in human gastric cardiac and esophageal glands. Clin Res, 25: 690A, 1977.

(51) Lechago, J.; Blac, C.; Samloff, I.M.: Immunofluorescence studies of gastric heterotopia of the small intestine in Crohn's disease. Gastroenterology, 70: 429, 1976.

(52) Hirsch-Marie, H.: Immunochemical study and cellular localization of human pepsinogens during ontogenesis and in gastric cancers. Lab. Invest, 34: 623, 1976.

(53) Samloff, I.M.; Townes, P.L.: Electrophoretic heterogeneity and relationships of pepsinogens in human urine, serum and gastric mucosa. Gastroenterology, 58: 462. 1970.

(54) Hirsch-Marie, H.; Conte, M.: Etude du pepsinogene urinaire et de ses correlations avec la secretion proteolytique gastrique. Rev. Franc Etudes Clin Biol, 14: 977, 1969.

(55) Samloff, I.M.; Dadufalza, V.: Effect of ionic strength on the proteolytic characteristics of human pepsins. Gut, 18: A949, 1977.

(56) Hirsch-Marie, H.; Conte, M.: Etude de la protease acide du liquide seminal human. Bull Sol Chim Biol, 49: 147, 1967.

(57) Samloff, I.M.; Liebman, W.M.: Purification and immunochemical characterization on group II pepsinogens in human seminal fluid. Clin Exp Immunol, 11: 405, 1972.

(58) Seijffers, M.J.; Miller, L.L.; Sejal, H.L.: Pepsinogen I in semen; Chromatographic separation of pepsinogen I from human semen. Proc Soc Exp Biol Med, 118: 405, 1965.

(59) Samloff, I.M.; Townes, P.L.: Pepsinogens: Genetic polymorphism in man. Science, 168: 144, 1970.

(60) Samloff, I.M.; Cole, D.: Pepsinogen phenotypes and ABO blood groups in controls and patients with duodenal ulcer. Gastroenterology, 68: 980, 1975.

(61) Weitkamp, L.R.; Townes, P.L.; May, A.G.: Probable genetic linkage between a locus for human urinary pepsinogen and the HL-A loci. Am J Hum Genet, 27: 486, 1975.

(62) Samloff, I.M.: Population studies of pepsinogen polymorphism. Am J Hum Genet, 25: 178, 1973.

(63) Weitkamp, L.R.; Townes, P.L.: Genetics of the Urinary Pepsinogen Isoenzymes. Isoenzymes, Vol. 4. Genetics and Evolution. Edited by CL Markert. Academic Press, Inc: New York, pp 829-38, 1975.

(64) Langley, J.N.: On the histology and physiology of pepsin-forming glands. Philos Trans Soc London Ser B, 172: 664-711, 1881.

(65) Sutton, D.R.; Donaldson, R.M.: Synthesis and secretion of protein and pepsinogen by rabbit gastric mucosa in organ culture. Gastroenterology 69: 166-74, 1975.

(66) Berglindh, T.; Obrink, K.J.: A method for preparing isolated glands from the rabbit gastric mucosa. *Acta Physiol Scand*, 96: 150-59, 1976.

(67) Chew, C.S.; Hersey, S.J.: Gastrin stimulation of isolated gastric glands. *Am J Physiol*, 242: G504-12, 1982.

(68) Wollin, A.; Scoll, A.H.; Samloff, I.M.: Actions of histamine, secretin, and PGE₂ on cyclic AMP production by isolated canine fundic mucosal cells. *Am J Physiol*, 237: E437-43, 1979.

(69) Hersey, S.J.; Norris, S.H.; Gibert, A.J.: Cellular control of pepsinogen secretion. *Am. Rev. Physiol*, 46: 393-402, 1984.

(70) Gardner, J.D.D.; Jensen, R.T.: Regulation of pancreatic exocrine secretion in vitro: the action of secretagogues. *Phil Trans R Soc. London B*, 296: 17-26, 1981.

(71) Koelz, H.R.; Hersaey, S.J.; Sachs, G.; Chew, C.S.:
Pepsinogen release from isolated gastric glands. Am J
Physiol, 243: 218-25, 1982.

(72) Kasbekar, D.K.; Jensen, R.T.; Gardner, J.D.:
Pepsinogen secretion from dispersed glands from rabbit
stomach. Am J Physiol, 244: G392-96, 1983.

(73) Sanders, M.J.; Amirian, D.A.; Soll, A.H.:
Stimulus-secretion coupling of pepsinogen release in
canine chief cell monolayer. Fed Proc, 42: 591, 1983.

(74) Hirchowitz, B.I.: Secrecion of pepsinogen. Hand
Physiol Alimentary Canal, 50: 889-918, 1976.

(75) Soll, A.H.; Amirian, D.A.; Sanders, M.J.; Ayalon,
A.: Secretagogue stimulation of pepsinogen release by
canine chief cells in primary monolayer culture. Am J
Physiol, 1983.

(76) Chew, C.S.; Hersey, S.J.: cAMP and secretagogue interactions in isolated gastric glands. Advances in Physiological Science: Nutrition, Digestion, Metabolism, ed T. Gati, L. G. Szollar, Gy. Ungvary, 12: 149-56. New York: Pergamon.

(77) Simpson, L.; Goldenberg, D.; Hirschowitz, B.I.: Pepsinogen secretion by the frog esophagus in vitro. Am. J. Physiol, 238: G79-84, 1980.

(78) Afifi, A.A.; Azen, S.P.: Statistical analysis. A computer oriented approach. New York: Academic Press. 1972.

(79) Gregory, R.A.; Tracy, H.J.: The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. Gut, 5: 103-17, 1964.

(80) Dixon, W.J.; Brown, M.B.: Biomedical computer programs P-series. Berkeley: Universidad of California Press, 1977.

(81) Hersey, S.J.; Owirodu, A.; Miller, M.: Forskolin stimulation of acid and pepsinogen secretion by isolated gastric glands. Fed. Proc., 41: 1498 (Abstr.), 1982.

(82) Hersey, S.J.; Owirodu, A.; Miller, M.: Forskolin stimulation of acid and pepsinogen secretion by gastric glands. Biochim. Biophys. Acta., 755: 293-99, 1983.

(83) Schafer, D.E.; Garshfield, G.N.: Cholera enterotoxin stimulates marked pepsinogen secretion by isolated gastric fundic glands. Fed. Proc., 41: 1432 (Abst), 1982.

(84) Gibert, A.J.; Hersey, S.J.: Exocytosis in isolated gastric glands induced by secretagogues and hyperosmolarity. Cell Tissue Res 227: 535-42, 1982.

(85) Williams, J.A.: Regulation of pancreatic acinar cell function by intracellular calcium. Am. J. Physiol. 238: G269-79, 1980.

(86) Liddle, G.W.; Hardman, J.G.: Cyclic adenosine monophosphate as a mediator of hormone action. New Engl J Med, 285: 560-66, 1971.

(87) Soll, A.H.; Amirian, D.A.; Thomas, L.; Ayalon, A.: Secretagogue stimulation of pepsinogen release by canine chief cells in primary monolayers culture. Gastroenterology 82: 1184 (abst), 1982.

(88) Seamon, K.B.; Padgett, W.; Daley, J.W.: Forskolin: unique diterpene activator of adenylate cyclase in membranes and in intact cells. Proc Natl Acad Sci USA 78: 3363-67, 1981.

(89) Norris, S.H.; Hersey, S.J.: pH dependence of pepsinogen and acid secretion in isolated gastric glands. Am J Physiol, 1983.

(90) Kuo, J.C.; Greengard, P.: Cyclic nucleotide-dependent protein kinases. Proc Natl Acad Sci USA 64: 1349-55, 1969.

(91) Helander, H.F.: Quantitative ultrastructural studies on rat gastric zymogen cells under different physiological and experimental conditons. Cell Tissue Res 189: 287-303, 1965.

(92) Douglas, W.W.: Involvement of calciun in exocitosis and the exocytosis-vesiculation sequence. Biochem Soc Symp 39: 1-23, 1974.

(93) Zimmerberg, J.; Cohen, F.S.; Finkelstein, A.: Fusion of phospholipid vesicles with planar phospholipid bilayer membranes. I. Discharge of vesicular contents across the planar membrane. J Gen Physiol 75: 241-50, 1980.

(94) Pollard, H.B.; Pazoles, C.J.; Creutz, C.E.; Zinder, O.: The chromaffin granule and possssible mechanisms of exocytosis. Int Rev Cytol 58: 197, 1979.

(95) Bilinski, M.; Plattner, H.; Matt, H.: Secretory protein decondensation as a distinct Ca mediated event during the final steps of exocytosis in paramecium cells. J Cell Biol 88: 179-88, 1981.

(96) Case, R.M.; Clausen, T.: The relationship between calcium exchange and enzyme secretion in the isolated rat pancreas. J Physiol 235: 75-102, 1973.

(97) Gibert, A.J.; Hersey, S.J.; Norris, S.H.: Pepsin exocytosis by gastric glands in vitro. Ionic requirements and ouabain inhibition. Fed Proc 42: 591 (abstr), 1983.

(98) Norris, S.H.; Hersey, S.J.; Gilbert, A.J.: Pepsinogen secretion by rabbit isolated gastric glands: effect of amphotericin. Fed Proc 42: 591 (abstr), 1983.

(99) Hirschowitz, B.I.: The secretion of pepsinogen In Hand-Book of physiology. Alimentary Canal II. Chapter 50. American Physiological Society, : 889, 1967.

(100) Burhol, P.G.: Regulation of gastric secretion in the chicken. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 17: 321, 1982.

(101) Hirschowitz, B.I.; Hutchinson, G.A.: Evidence for a histamine H-2 receptor which inhibits pepsin secretion in the dog. American Journal of Physiology, 233: e225, 1977.

(102) Hirschowitz, B.I.; Rentz, J.; Molina, E.: Histamine H-2 receptor stimulation and inhibition of pepsin secretion in the dog. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 218: 676, 1981.

(103) Hirschowitz, B.I.; Fong, J.; Molina, E.: Effects of pirenzepine and atropine on vagal and cholinergic gastric secretion and gastrin release and on heart rate in the dog. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 225: 263, 1983.

(104) Hirschowitz, B.I.; Molina, E.: Effects of four H-2 histamine antagonists on bethanechol-stimulated acid and pepsin secretion in the dog. Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics, 224: 341, 1983.

(105) Hirschowitz, B.I.; Molina, E.; Ou Tim L.: Effects of very low doses of atropine on basal and pepsin secretion, gastrin and heart rate in normals and DU. Digestive Diseases and Sciences, 1984.

(106) Bynum, T.E.; Johnson, L.R.: Stimulation of human pepsin output by tropical hydrochloric acid. American Journal of Digestive Diseases, 20: 607, 1975.

(107) Puurunen, J.: Effect of intragastric acid of pepsinogen secretion in the rat. European Journal of Pharmacology, 55:207, 1979.

(108) Hirschowitz, B.I.; Hutchinson, G.A.; Sachs, G.: Kinetics of atropine and Diamox inhibition of histamine-stimulated gastric secretion. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 8: 555, 1973.

(109) Hirst, B.H.; Conlon, J.M.; Coy, D.H.; Holland, J. Swaw: Comparison of the gastric exocrine inhibitory activities and plasma kinetics of somatostatin-28 and somatostatin-14 in cats. Regulatory peptides, 4: 227, 1982.

(110) Mihas, A.A.; Gibson, R.G.; Hirschowitz, B.I.: Inhibition of gastric secretion in the dog by 16, 16-dimethyl prostaglandin E2. American Journal of Physiology, 230: 351, 1976.

(111) Hirschowitz, B.I.; Hutchinson, G.A.: Kinetics of atropine inhibition of pentagastrin-stimulated H⁺, electrolyte, and pepsin secretion in the dog. American Journal of Digestive Disease, 22: 99, 1977.

(112) Burhol, P.G.; Hirschowitz, B.I.: Gastrin stimulation by subcutaneous infusion of histamine in fistula chicken. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 6: (suppl. 11) 15, 1971.

(113) Aly, A.; Emas, S.: Sensitivity of the oxyntic and peptic cells to pentagastrin in duodenal ulcer patients and healthy subjects with similar secretory capacity. Digestion, 25: 88, 1982.

(114) Elder, J.B.; Smith, I.S.: Gastric-acid output pepsin output and the lean body mass in normal and duodenal-ulcer subjects. Lancet, i,: 100, 1975.

(115) Achord, J.L.: Gastric pepsin and acid secretion in patients with acute and healed duodenal ulcer. Gastroenterology, 81: 15, 1981.

(116) Taylor, W.H.: Pepsins of patients with peptic ulcer. *Nature*, 227: 76, 1970.

(117) Walter, V.; Taylor, W.H.: Pepsin I secretion in chronic peptic ulceration. *Gut*, 21: 766, 1980.

(118) Walt, L.; Roberts, N.B.; Taylor, W.H.: Hereditary aspects of duodenal ulceration: Pepsin I secretion in relation to ABO blood groups and ABH secretory status. *Journal of Medical Genetics*, 16: 423, 1979.

(119) Hirschowitz, B.I.: Urinary excretion of pepsinogen in gastroduodenal ulceration. *Lancet*, i: 66, 1953.

(120) Hirschowitz, B.I.: Pepsinogen in the blood. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 46: 568, 1955.

(121) Samloff, I.M.; Liebman, W.M.; Panitch, N.M.: Serum group I pepsinogens by radioimmunoassay in control subjects and patients with peptic ulcer. Gastroenterology, 69: 83, 1975.

(122) Weitkamp, L.R.; Townes, P.L.; May, A.G.: Probable genetic linkage between a locus for human urinary pepsinogen and the HL-A-loci. American Journal of Human Genetics, 27: 486, 1975.

(123) Samloff, I.M.: Pepsinogen I and II: Purification from gastric mucosa and radioimmunoassay in serum. Gastroenterology, 82: 26, 1982.

(124) Rother, J.I.; Sones, J.Q.; Samloff, I.M.; Richardson, C.T.; Gursky, J.M.; Walsh, J.H.; Rimoin, D. L.: Duodenal ulcer disease associated with elevation serum pepsinogen I: An inherited autosomal dominant disorder. New England Journal of Medicine, 300: 63, 1979.

(125) Siurala, M.: Serum pepsinogen I as a screening test for pernicious anemia and prepernicious anemia states. Scandinavian J. Gastroenterol (suppl 45), 12: 98, 1977.

(126) Stemmermann, G.N.: Intestinal metaplasia of the stomach in Haway and Japan: A study of its relations to the serun pepsinogen I, gastrin, and parietal cell antibodies. Am J Dig Dis.

(127) Rotter, J.L.: The genetics of peptic ulcer disease; Segregation of group I pepsinogen concentrations of families with peptic ulcer disease. Clin Res, 25: 325A, 1977.

(128) Rother, J.L.: The genetics of peptic ulcer disease; elevated of serum group I pepsinogen concentrations in siblings and twins of ulcer probands. Gastroenterology 72: 1165, 1977.

(129) Samloff, I.M.; Secrist, D.M.; Passaro, E.: Serum group I pepsinogen levels and their relation to gastric acid secretion in patients with and without recurrent ulcer. Gastroenterology 70: 309, 1976.

(130) Stabile, B.E.: Serum pepsinogen I and serum gastrin and gastric acid output in postoperative recurrent peptic ulcer. Arch Surg, 1978.

(131) Samloff, I.M.; Secrist, D.M.; Passaro, E.: The effect of betazole on serum group I pepsinogen levels; studies in symptomatic patients with and without recurrent ulcer after vagotomy and gastric resection or drainage. Gastroenterology 70: 1007, 1976.

(132) Samloff, I.M.; Secrist, D.M.; Passaro, E.: Effect of betazole on serum group I pepsinogen levels; relationships to gastric acid output in unoperated and postoperative patients. Gastroenterology 72: 845, 1977.

(133) Samloff, I.M.; Secrist, D.M.; Passaro, E.: A study of the relationship between of serum group I pepsinogen levels and gastric acid secretion. Gastroenterology 69: 1196, 1975.

(134) Samloff, I.M.: Cellular localization of group I pepsinogens in human gastric mucosa by immunofluorescence. Gastroenterology, 61: 185-8, 1971.

(135) Samloff, I.M.; Liebman, W.M.: Cellular localization of the group II pepsinogens in human stomach and duodenum by immunofluorescence. Gastroenterology, 84: 1341, 1983.

(136) Varis, K.; Marin-Sorenson, M.; Samloff, I.M.; Weinstein, W.M.: Immunocytochemical characterization of pseudopyloric metaplasia. *Gastroenterology*, 84: 1341, 1983.

(137) Schrumpf, E.; Serck-Hansen, A.; Stadaas, J.; Aune, S.; Myren, J.; Osnes, M.: Mucosal changes in the gastric stump 20-25 years after partial gastrectomy. *Lancet*, 2: 467-9, 1977.

(138) Saukkonen, M.; Sipponen, P.; Varis, K.; Siurala, M.: Morphologic and dynamic behaviour of the gastric mucosa after partial gastrectomy with special reference to the gastroenterostomy area. *Acta Hepatolgastroenterol*, 27: 48-56, 1980.

(139) Graem, N.; Fischer, A.B.; Hastrup, N.; Poulsen, C.O.: Mucosal changes of the Billroth II resected stomach. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect A*, 89: 227-34, 1981.

(140) Janunger, K-G.; Domellof, L.; Ericksson, S.: The development of mucosal changes after gastric surgery for duodenal ulcerdisease. *Scand J Gastroentero*, 13: 217-23, 1978.

(141) Johnston, D.H.: A study of the gastric mucosa in postoperative patients with and without marginal ulcer. Am J Gastroenterol, 46: 103-10, 1966.

(142) Samloff, I.M.: Radioimmunoassay of group I pepsinogens in serum. Gastroenterology 72: 1125, 1977.

(143) Libman, L.J.; Samloff, I.M.: Quantitative distribution of pepsinogens I and II in gastric mucosa. Gastroenterology, 74: 1132, 1978.

(144) Mosiman, F.; Burri, B; Diserens, H.; Fontolliet, C.: Enterogastric reflux: experimental and clinical study. A preliminar report. Scand J Gastroent, 16, supp 67: 149-152, 1981.

(145) Domellof, L.; Erikson, S.; Janunger, K.G.: Carcinoma and possible precancerous changes of the gastric stump after Billroth II resection. Gastroenterology, 73:642, 1977.

(146) Nassberger, L.; Rubio, C.A.: The intramucosal cysts of the stomach, II. Late glandular changes after partial gastrectomy. Scand J Gastroent, 17, (6): 791-4, 1982.

(147) Graem, N.; Ficher, A.B.; Hastrup, N.; Povlsen, C.D.: Mucosal changes of the billroth II resected stomach. Acta Path Microbiol. Scand Sect. A, 89: 227-234, 1981.

(148) Oliveira, C.M.; Azevedo, I.: Long term effects of bile on the gastric mucosa of the dog. Word J Surg, 4: 471-478, 1980.

(149) Scheurer, U.C.; Scheurer, J.F.; Kelly, D.G.; Code, C.F.: Chronic bile exposure increases resistance of canine gastric mucosa to bile. Scand J Gastroent, 16, supp 67: 205-10, 1981.

(150) Morson, Basil C.: Systemic Pathology (third Edition Vol III .Editor W. St. C. Symmers.

(151) Luna, Lee G. : Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology Mc Graw-Hill Book Company, New York 1968. 3ª edicion

(152) Talke,H; Schubert, G.E. Klin. Wochenschr. 43; 174-5, 1965.

(153) Edward Janes; Henry A. Feldman: Nuclear Medicine in vitro, cap. I, II; J.B. Lippinott Company Philadelphia, 1983.

(154) Spiro, H.M.; Schwartz, R.D.L.: Superficial gastritis: A cause of temporary achlorhydria and hyperpepsinogenemia. N Engl J Med, 259:682-4, 1958.

(155) Segal, H.L.; Samloff, I.M. Tubeless gastric analysis techniques in diagnostis of chronic gastritis. JAMA, 197: 717-8, 1966.

(156) Ramsey, E.J.; Carey, K.V.; Peterson, W.W.L.:
Epidemic gastritis with hypochlorhydria. *Gastroenterology*,
76: 1449-57, 1979.

(157) Varis, K.; Samloff, I.M.; Ihamaki, T.; Siurala,
M.: An appraisal of tests for severe atrophic
gastritis in relatives of patients with pernicious
anemia. *Dig Dis Sci*, 24: 187-91, 1988.

(158) Peyre, S.; Di Napoli, A.; Pelissero, A.; Sategna-
Suidetti. *Gastroenterol Clin. Biol*, 7 : 793-98, 1983.

(159) Tamm, A.; Villako, K.; Härkönen, M.; Karonen, S.L.:
Serum pepsinogen I and the state of gastric mucosa in
an estonian population sample. *Scand. J. Gastroenterol*,
19: 1091-4, 1984.

(160) Waldum, H.L.; Straume, B.K.; Burhol, P.G.:
Gastroenterol, 14: 241-7, 1979.

(161) Samloff, I.M.; Varis, K.; I. Hamaki, T.; Siurala, M.; Rotter, J.I.: Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II and gastric mucosal histology. Gastroenterology: 83: 204-9, 1982.

(162) Plebani, F.; Di Mario, F.; Vianello, F.; Farini, R.; Piccolli, A.; Lazaretto, L.; Perobelli, L.; Naccarato, R.; Burlina, A.: Clin Biochem Oct, 16 (5); 310-2, 1983.

(163) Strickland, R.G.; Mac Kay: A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. Amer. J. Dig. Dis, 18: 426-9, 1973.

(164) Nomura, A.; Stemmerma, G.N.; Samloff, I.M.: Serum pepsinogen as a predictor of stomach cancer. Archs. Int. Med. 93: 537-540, 1980.

(165) Cornaggia, M.; C. Riva, C.; Capella, C.; Solcia, E.; Samloff, I.M.: Subcellular localization of pepsinogen II in stomach and duodenum by the Immunogold Technique. Gastroenterology, 92: 585-93, 1987.